

Leyden 1932
Duplicate

Lane Medical Library

**OVER ALLERGISCHE
HUIDREACTIES BIJ
NIET-ALLERGISCHE PERSONEN**

J. J. BRUTEL DE LA RIVIERE

OVER ALLERGISCHE HUIDREACTIES
BIJ NIET-ALLERGISCHE PERSONEN

OVER ALLERGISCHE HUIDREACTIES BIJ NIET-ALLERGISCHE PERSONEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Dr. J. J. BLANKSMA, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 29 JANUARI 1932
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JEAN JACQUES BRUTEL DE LA RIVIÈRE

GEBOREN TE ASSEN



AAN MIJN VROUW



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0025

Van de mij hier geboden gelegenheid maak ik gaarne gebruik U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten van de Geneeskundige en Philosophische Faculteiten der Leidsche Universiteit mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

In 't bijzonder gedenk ik U, Hooggeleerde Korteweg. De noodzaak van altijd waakzame zelf-kritiek, welke Gij door uw voorbeeld leerde, was mij in mijn werk van groote waarde.

Zeergeleerde van Campen, met dankbaarheid gedenk ik de wijze waarop Gij mijn eerste schreden op den weg der practische uitoefening der geneeskunde leidde.

Hooggeleerde Lameris, de meest aangename herinneringen zijn voor mij verbonden aan den tijd welke ik als Uw assistent werkzaam was. Het vele dat ik van U leerde is mij in eigen practijk van groot nut geweest.

Hooggeleerde Storm van Leeuwen, Hooggeachte Promotor. Uw drang naar wetenschappelijk onderzoek welke geen moeite te groot acht, Uw rustelooze werkzaamheid, waren mij een prikkelend voorbeeld dat blijft nawerken.

Zeer dankbaar blijk ik U voor de gelegenheid welke gij mij opende tot geheel zelfstandig onderzoek. De hartelijke belangstelling, welke Gij mij steeds betoonde, waardoor ik ten zeerste,

Bij het verzamelen van de gegevens voor dit proefschrift heb ik in een aantal ziekenhuizen gastvrijheid genoten. Met groote waardeering en erkentelijkheid gedenk ik ook op deze plaats de bereidwilligheid waarmee mij gelegenheid werd gegeven tot onderzoek, de betoonde belangstelling en de groote hulpvaardigheid waarmee klinische gegevens, dikwijls ten koste van veel tijd en moeite, verzameld en ter beschikking werden gesteld. Daar de bewerking van deze gegevens veelal geen practische resultaten opleverde, was er in het proefschrift weinig gelegenheid op deze zoo ruimschoots verleende hulp te wijzen.

Voor de medewerking, welke ik in zoo ruime mate ondervond, zoowel in de Leidsche kliniek voor allergische ziekten als in het Instituut voor Pharmacotherapeutisch onderzoek betuig ik ook hier gaarne mijn dank. In 't bijzonder geldt dit U, Geleerde van Niekerk, voor uw zeer gewaardeerde hulp en belangstelling.

INLEIDING

In de laatste jaren is het meer en meer duidelijk geworden dat de mogelijkheid van allergische sensibilisatie niet gebonden is aan een daartoe bijzonder voorbeschikte groep mensen. Dit blijkt uit publicaties van Ancona ¹⁾, asthma van molenaars en boeren door contact met graan dat met *ventricosus pediculoides* verontreinigd was; Bloch ²⁾, kunstmatige sensibilisatie ten opzichte van *primula obconica*, welke bij alle behandelde personen tot stand kwam; Kellaway ³⁾, sensibilisatie in 92 % van 70 *echinococcus* patiënten ten opzichte van cysteïne; Jadassohn ⁴⁾, *ascaris* overgevoeligheid bij 80 % van 257 personen; Fülleborn ⁵⁾, *strongyloides* dragers hebben huidreacties met gepulveriseerde *strongyloides* larven.

In de hier gegeven voorbeelden van sensibilisatie onafhankelijk van constitutioneele dispositie zijn bijzondere factoren werkzaam. Eenerzijds zeer sterk sensibiliseerend vermogen van het allergeen — b.v. *primula* — anderzijds sterk contact van dit agens met 't individu — parasitisme. Deze factoren zijn bijzonder omdat zij niet in dezelfde mate gelden voor de allergenen die in hoofdzaak verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van allergische ziekten. De veelvuldigheid van sensibilisatie van niet allergische personen ten opzichte van deze laatste allergenen kan daarom niet naar analogie van de genoemde onderzoeken, maar alleen door een speciaal daarop gericht onderzoek, vastgesteld worden. Aanleiding tot zulk een onderzoek werd mij gegeven door een patiënte die onder behandeling kwam wegens over-

1) Ancona. *Il Policlinico* (sez. Medica) 14. 1925. Geciteerd naar W. Storm van Leeuwen: *Allergische Krankheiten* 1928.

2) Bloch & Steiner. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 152. — 1926.

3) Dew, Kellaway & Williams. *Medical J. of Australia* 1925. *Ref. Trop. Dis. Bull.* 22, pag. 873.

4) Jadassohn: *Archiv. f. Dermat. u. Syph.* 156. 1928.

5) Fülleborn. *Archiv. f. Schiffs u. Tropen hyg.* 30. 1926, p. 272.

gevoeligheid voor een bestanddeel van insuline. Voor dien had zij geen allergische verschijnselen vertoond en ook in de familie kwamen deze niet voor. Zij had positieve huidreacties met meerdere allergenen, welke zonder de diabetes en de genoemde overgevoeligheid niet zouden zijn opgemerkt en daarop deed zich de vraag voor, hoe groot is het aantal niet-allergische menschen met positieve huidreacties.

Teneinde een vergelijking te kunnen maken met de reacties bij allergische patiënten werden voor dit onderzoek dezelfde extracten gebruikt welke in de Leidsche kliniek voor allergische ziekten in gebruik zijn voor het routine onderzoek der patiënten. De keuze der allergenen werd bepaald door de voorwaarde dat de expositie aan het allergeen, zoowel voor de onderzochte personen als voor de patiënten, zooveel mogelijk gelijk moest zijn. Waarom deze voorwaarde werd gesteld zal later worden toegelicht.

Oorspronkelijk werd het onderzoek verricht met een extract van menschenhuid, een polivalente pneumococcensuspensie, een dito coli bacillensuspensie en een contrôlereactie met 0.5 % carbol in zoutsolutie. Als plaats van injectie werd gekozen evenals in de kliniek, de volaarzijde van de onderarm en bovenarm; ingespoten werd 0.05c.c. Na ruim 150 personen te hebben onderzocht bleek zulk een sterke overeenkomst te bestaan in de reacties met de pneumococcon- en de coli suspensies dat voortzetting van het onderzoek op deze wijze niet doeltreffend leek. De colisuspensie werd daarop vervangen door huisstof extract. Een bezwaar tegen de keuze van dit extract is de, door Storm van Leeuwen aange-toonde, ongelijkmatige samenstelling van huisstof wat betreft werkzaam agens: gelijke expositie aan het stof gaat dus niet gepaard met gelijke expositie aan het allergeen. Dit bezwaar wordt grootendeels ondervangen omdat de onderzochte personen voor het overgrootste deel in het Westelijk deel van ons land thuis hooren en het allergeen gehalte van het huisstof afhankelijk is van der aard der bodem. Bovendien zou aan de keuze van een der andere extracten nog grooter bezwaren hebben gekleefd.

Door Storm van Leeuwen wordt aan een extract van allergeen houdend materiaal de eisch gesteld dat van 10 niet-allergische personen hoogstens één positief mag reageeren, met de bedoeling hierdoor uit te sluiten, dat de extracten een histamineachtige

stof bevatten, welke niet-specifieke reacties bij alle menschen opwekt. Nadat op die wijze de oorspronkelijke extracten waren gecontrôleerd kon de contrôle van nieuwe extracten geschieden op allergische patiënten, waarvan door voorafgaand onderzoek bekend was hoe zij op een bepaald extract reageerden. Door dit onderzoek ook tot de positief reagerende patiënten uit te strekken werd het voordeel bereikt, dat niet alleen de specifieke werking maar ook de intensiteit werd nagegaan. Zodoende zijn reacties met deze extracten niet bij een groot aantal niet-allergische personen uitgevoerd en terwijl de oorspronkelijke contrôle op 10 personen voldoende was om niet-specifieke reacties uit te sluiten, kan daaruit geen voorstelling gewonnen worden omtrent het aantal positieve reacties bij een groote groep menschen. Dit als toelichting op de oogenschijnlijk absurde opzet van een onderzoek betreffende huidreacties met extracten die, krachtens de eisch die daaraan gesteld is, juist bij de te onderzoeken personen negatief zouden moeten zijn.

Zooals bekend bestaat de allergische huidreactie uit het optreden van oedeem op de injectieplaats, omgeven door een hyperaemische hof. De sterkte van beide verschijnselen kan ver uiteenloopen. Een indeeling naar de sterkte stuit op moeilijkheden welke men op verschillende wijze heeft trachten te ondervangen. Door Amerikaansche onderzoekers wordt veelal het oppervlak der oedeemblaas als maatstaf genomen, de uitbreiding der hyperaemische hof niet in aanmerking gebracht. Door Storm van Leeuwen en zijn medewerkers wordt ook de grootte der hyperaemische hof geregistreerd. Waar de onderlinge verhouding van beide verschijnselen sterk wisselt en er geen reden is aan het eene meer waarde toe te kennen dan aan het andere als uitdrukking der sensibilisatie, verdient de laatstgenoemde methode m.i. zeker de voorkeur. Echter, om de totale hoeveelheid uitgetreden oedeemvloeistof te meten zou ook de dikte der blaas gemeten moeten worden en bij de oppervlaktemaat der roodheid wordt geen rekening gehouden met de intensiteit, welke eveneens sterk wisselt; somtijds ook is de roodheid niet gelijkmatig maar vlekig en is de overgang in de onveranderde omgeving niet door een scherp omschreven grens gekenmerkt. Bovendien wordt de grootte der reactie beïnvloed door de technische uitvoering; door

min of meer diep in de cutis te spuiten veranderen de resorptie verhoudingen en daarmee de duur van het contact der ingespoten vloeistof met de cellen; de werkelijk ingebrachte hoeveelheid wordt bepaald door de weerstand van het weefsel en het min of meer nauwkeurig passen van de zuiger der spuit, waarbij ook de weerstand der cutis op verschillende diepte niet dezelfde is. Om deze redenen is de grootte der reactie slechts bij benadering de maat voor de graad der sensibilisatie en is de meest nauwkeurige registratie van de grootte slechts een benadering van de werkelijke grootte. Ten slotte is het zoo nauwkeurig mogelijk meten van de sensibiliteits*graad* niet het meest belangrijke doel van dit onderzoek. Toch kan ik een indeeling naar de sterkte niet missen voor een vergelijking van de reacties van verschillende groepen personen .

Ik heb de reacties in drie sterkten afgelezen:

+ is een urtica met een doorsnede van 1 c.M. of meer

$\pm$ is een urtica met een doorsnede van $\frac{1}{2}$ c.M.—1 c.M

$\pm$ is elke kleinere reactie welke duidelijk verschilt van de contrôle met physiologische keukenzoutoplossing met 0.5 % carbol.

De hyperaemische hof werd uitsluitend op het oog beoordeeld. Als men veel huidreacties heeft gezien krijgt men een voorstelling omtrent het meest veelvuldig samengaan van uitgebreidheid van oedeem en omvang der hyperaemische zône. Deze is nu zoodanig in rekening gebracht dat een zwakkere ontwikkeling dan met de grootte van het oedeem overeenkomt de waardeering der reactie van + naar $\pm$ of van $\pm$ naar $\pm$ terugdringt.

Voor de $\pm$ reacties geldt, zooals gezegd, alleen het criterium dat er een duidelijk verschil moet zijn met het resultaat der contrôle injectie .De waardeering der + en $\pm$ reacties komt in hoofdzaak overeen met dezelfde aanduiding in de ziekteverslagen van de Leidsche kliniek voor allergische ziekten. Dit is van belang, niet alleen omdat nu een directe vergelijking van mijn resultaten met de gegevens der kliniek mogelijk is, maar tevens omdat hierdoor de zekerheid bestaat dat de + en $\pm$ reacties inderdaad allergische reacties zijn. Deze zekerheid wordt slechts verkregen door de contrôle op niet-specifieke werking waaraan elk nieuw extract in de kliniek wordt onderworpen.

Voor de $\pm$ reacties bestaat deze zekerheid niet; in de kliniek worden huidreacties gedaan als een der methoden welke een aanwijzing geven omtrent de allergenen welke voor een bepaalde patiënt van oorzakelijke beteekenis voor zijn allergische verschijnselen zijn. De zeer kleine reacties zijn daarbij in 't algemeen niet van beteekenis, vandaar dat aan deze grensreacties weinig of geen aandacht wordt geschonken.

Wel is waar zal ook een kleine reactie met een nieuw extract bij een te voren negatief reageerende patiënt niet toegelaten worden, maar alleen op grond hiervan mag toch niet besloten worden dat deze zeer kleine reacties bij niet-allergische personen per se specifieke, allergische reacties zijn. Daar deze reacties bij dit onderzoek het meest veelvuldig geregistreerd werden is het van veel belang te weten op welke wijze zij geduid dienen te worden. Ten einde de aard der grensreacties vast te stellen is een in 't bijzonder daarop gericht onderzoek noodzakelijk gebleken, waarin ook de sterkere reacties werden betrokken. Dit onderzoek vormt het onderwerp van het volgende hoofdstuk.

Hier volgt nu eerst een bespreking van de litteratuur over huidreacties bij niet-allergische personen, welke trouwens zeer schaars is.

Hekman¹⁾ deed cutane huidreacties bij 200 patiënten, lijdende aan inwendige ziekten, met pepton 1%, met extract van varkenshaar en van ganzeveeren; het extraheeren geschiedde met 5% NaOH gedurende 24 uur.

Resultaat: min of meer positief reageerden op pepton 35%, op ganzeveeren 20%, op varkenshaar 15%. Pepton behoort tot de stoffen welke bij intracutane injectie bij alle menschen een urticablaas met omgevende hyperaemische hof verwekken; Storm van Leeuwen en van Niekerk maakten er gebruik van voor het vergelijken van de reactiviteit van de huid van allergische en niet-allergische personen. Wat de extracten aangaat, het langdurig extraheeren met 5% NaOH doet geheel andere stoffen in oplossing gaan dan de extractie gedurende een uur met zoutoplossing, welke in de Leidsche kliniek wordt toegepast. Of de

1) Hekman, Ned. Tijds. v. Geneeskunde 1927 I, p. 1023.

door Hekman verkregen reacties allergisch zijn is zonder nader onderzoek niet uit te maken.

De Vries Robles¹⁾ onderzocht kinderen met een door Storm van Leeuwen beschikbaar gesteld menschenhuid extract. Hij vond de meeste positieve reacties bij asthma patiëntjes, maar ook bij de andere kinderen, zoowel met als zonder exsudatieve diathese, werden enkele positieve reacties gezien; 3 pos. en 2 twijfelachtige reacties bij 67 niet-allergische kinderen.

Van Vonno²⁾ deed intracutane huidreacties met meelextracten bij een onderzoek over het bakkersezeem; de extracten waren bereid volgens het voorschrift van Storm van Leeuwen. Van 12 gezonde mensen reageerden 2 zeer zwak, van 12 patiënten met bakkersezeem bijna allen sterk positief, van 12 gezonde bakkers 3 even sterk, 3 minder sterk dan de patiënten en nog 2 even sterk als de gezonde personen. Dit onderzoek bevestigt de betekenis der expositie voor het optreden der huidsensibilisatie, evenals het niet gebonden zijn daarvan aan een bijzondere dispositie.

Sabatini³⁾ deed cutane reacties met alcoholische extracten en kreeg 19% positieve reacties bij niet-asthmatische personen; het referaat, dat mij alleen toegankelijk was, geeft niet genoeg bijzonderheden om vast te kunnen stellen of deze reacties in alle opzichten te vergelijken zijn met die welke met de door mij gebruikte extracten werden gevonden.

W. Berger⁴⁾ deed huidreacties met 40 à 50 extracten, verdeeld in 10 groepen, bij 50 asthma patiënten en 100 niet-asthma lijders. In 't algemeen bij de asthma patiënten veel positieve reacties, bij de anderen zelden.

Totaalcijfers worden niet gegeven maar bij 17 soldaten werd 1 pos. en 3 twijfelachtige reacties met schimmels gevonden. Bij de weinige niet-asthma patiënten die meerdere reacties vertoonden kon gewoonlijk een plausibele verklaring gegeven worden door een nauwkeurige anamnese, betreffende constitutioneele factoren of bijzondere omstandigheden. De betekenis

1) De Vries Robles, Ned. Tijds. v. Geneeskunde, 1923 I p. 2664.

2) Van Vonno, Geneeskundige Gids. 1930. p. 165.

3) Sabatini, Ref. in Kongr. Zentralbl. f. inn. med. 18, bladz. 340.

4) W. Berger, Verh. d. Deutschen Ges. f. inn. Med. Kongr. 40. 1928. p. 194.

der expositie wordt gedemonstreerd door de vele positieve reacties die molenaars toonden met meeextracten.

Berger zegt verder dat het onderzoek der huidsensibiliteit een methode is om vast te stellen of allergische mechanismen bij ziekten, welke tot nog toe niet tot de allergische werden gerekend, een rol spelen. Hij zegt dat de geringe huidsensibilisatie der niet-asthmatici tegenover de sterke en veelvuldige der asthmatici een bijzonder verband tusschen dispositie tot vermeerderde sensibiliseerbaarheid en dispositie tot allergisch asthma tot uiting brengt. Is nu de sensibiliseerbaarheid op een of andere wijze toegenomen dan zal dit blijken uit een toename der positieve reacties. Als voorbeeld noemt hij het *ulcus ventriculi* waarbij door het gat in de slijmvlies barrière de sensibiliseerbaarheid zou kunnen zijn toegenomen of wel door dezelfde angioneurotische constitutie welke ook aan het *ulcus* ten grondslag ligt.

Ook Varekamp ²⁾ vermeldt de mogelijkheid van een onderzoek naar de allergische aard eener ziekte door middel van een groot aantal huidreacties.

Langs een geheel andere gedachtengang ben ik tot dezelfde conclusie gekomen betreffende de mogelijkheid het onderzoek der huidsensibiliteit aan het ziekte onderzoek dienstbaar te maken. Het andere punt van uitgang heeft echter geleid tot een andere methode en tot een meer uitgebreide mogelijkheid van toepassing.

Uit de gegevens der Leidsche kliniek voor allergische ziekten was mij gebleken dat het al of niet positief reageeren van een patiënt niet alleen afhankelijk is van de expositie aan het allergeen, maar dat een persoonlijke factor daarbij een belangrijke rol speelt. Deze factor, welke ik neiging tot sensibilisatie noem, openbaart zich als een aantal mensen wordt blootgesteld aan sensibiliseerende agentia zoodanig dat de expositie, aan elk allergeen afzonderlijk, voor allen gelijk is.

De neiging tot sensibilisatie openbaart zich dan in het verschijnsel dat een positieve reactie met één allergeen meer kans op een positieve reactie met een ander allergeen met zich brengt en omgekeerd de negatieve reacties hetzelfde samengaan vertoo-

2) Varekamp. Dissertatie Leiden 1925.

nen. M.a.w. de neiging tot sensibilisatie komt tot uiting als een positieve associatie tusschen de reacties met verschillende allergenen.

Het is wenschelijk er hier de nadruk op te leggen dat de neiging tot sensibilisatie weliswaar een persoonlijke eigenschap is maar dat zij zich slechts kan openbaren in het resultaat van een onderzoek van een *groep* personen. Indien men zich een voorstelling maakt van de expositie waaraan een aantal volwassen personen heeft blootgestaan ten opzichte van pneumococcen of van huisstof, dan wordt het duidelijk dat er individueel groote verschillen moeten zijn, maar als groep beschouwd is er toch wel een zekere overeenstemming als bedacht wordt dat pneumococcen bij al die menschen voorkomen als commensalen met neiging tot parasitisme en allen toch ook dagelijks gedurende de maaltijden en 's nachts aan huisstof zijn blootgesteld. De individueele verschillen in expositie hebben tot gevolg dat van 2 personen A en B met gelijke neiging tot sensibilisatie, A bijv. positief zal reageeren met pneumococcen en negatief met huisstof en B juist omgekeerd, maar in een groote groep zal blijken dat de menschen die positief rageeren met pneumococcen meer positieve reaties toonen met huisstof dan de menschen die negatief reageeren met pneumococcen en omgekeerd.

Uit de cijfers blijkt dit alles als volgt. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van het percentage positieve reacties met een influenza vaccin bij patiënten uit de Leidsche kliniek voor allergische ziekten, gerangschikt naar den uitslag der huidreactie met huisstof.

Huisstofreacties	Aant. pers.	Influenzavaccinreacties
negatief	160	positief 20 %
positief	298	positief 58 %

De personen van deze tabel zijn op geenerlei wijze uitgezocht.

Zij bevat alle personen, tot een bepaalde datum, waarvan de reacties met huisstof en met het influenzavaccin stonden genoteerd in het kaartsysteem der kliniek. Daarna werd een indeeling gemaakt al naar de reactie met huisstof positief of negatief was en vervolgens het percent positieve reacties met het influenzavaccin uigerekend. Het resultaat doet het bovengenoemde verschijnsel goed uitkomen.

De volgende tabel geeft de waarneming waarbij dit verschijnsel voor het eerst door mij werd opgemerkt. Daar het beginsel mij nog niet bekend was, komt dit hierin ook niet op dezelfde strenge wijze tot uitdrukking als in de hierboven gegeven tabel.

De hieronder staande tabel geeft een samenstelling van de reacties van 373 patiënten der Leidsche kliniek voor allergische ziekten. Deze patiënten werden onderzocht, volgens de routine der kliniek, met een aantal extracten welke tezamen de meest frequente oorzaken van asthma in ons land omvatten. Hierbij is weliswaar de expositie aan elk allergeen niet voor alle patiënten gelijk, maar elke patiënt is blootgesteld aan meerdere der allergenen welke bij het onderzoek worden gebruikt. De uitkomst werd vergeleken met het resultaat van het onderzoek van deze patiënten met een pneumococcen- en met een influenza vaccin. In de bovenste rij staan die patiënten, die met alle eerstbedoelde extracten negatief reageerden, in de tweede rij zij die met die extracten één positieve reactie toonden, in de derde rij zij die met deze extracten twee of meer positieve reacties hadden. Daarachter wordt voor elke groep vermeld het resultaat van het onderzoek met de vaccins in percenten van het aantal patiënten in de betreffende groep.

Reacties met een aantal extracten	Aant. pers.	Pneumococcen reacties	Influenzareacties
Alle reacties negatief	135	33 % positief	22 % positief
Eén reactie positief	45	67 % positief	45 % positief
Twee of meer positief	193	90 % positief	70 % positief

Het is uit de voorafgaande beschrijving van de wijze waarop de tabel werd samengesteld wel duidelijk dat niet de minste selectie werd toegepast betreffende de vaccinreacties. Er is geen enkele reden waarom de patiënten in de tweede en derde rij meer aan pneumococcen of influenza bacillen zouden zijn blootgesteld geweest dan de patiënten in de eerste rij. Het verschil berust alleen hierop dat de neiging tot sensibilisatie van de patiënten in de eerste rij kleiner is dan van de patiënten in de tweede en derde rij.

Vooruitlopend op de meer gedetailleerde mededeeling van de resultaten van het eigen onderzoek volgen hier twee tabellen

waaruit blijkt dat dezelfde verhoudingen ook worden gevonden voor de reacties bij niet-allergische personen. De opbouw van de tabellen is geheel gelijk aan de voorafgaande, een bespreking daarvan derhalve overbodig.

Pneumococconreacties	Aant. pers.	Huisstofreacties
negatief	399	7 % positief
positief	333	38 % positief
Huisstofreacties	Aant. pers.	Menschenhuidextractreacties
negatief	643	3,7 % positief
positief	200	50 % positief

Uit deze tabellen blijkt, evenals dit voor de reacties bij allergische patiënten werd getoond, hoe de uitslag van de reactie met pneumococcon parallel loopt met het resultaat van de reacties met huisstof, en hoe deze laatste weer hun invloed demonstreeën op de uitslag van de reacties met menschenhuid extract; de wederkeerigheid van deze invloed ziet men uit de volgende tabel, waarin getoond wordt hoe de uitslag der reacties met menschenhuid extract bepalend is voor het resultaat van de reacties met huisstof.

Menschenhuidextractreacties	Aant. pers.	Huisstofreacties
negatief	681	6,1 % positief
positief	175	69,1 % positief

Al de gegevens van deze tabellen toonen aan, dat inderdaad de positieve reactie met één allergeen met zich brengt een vermeerderde kans op positieve reacties met andere allergeenen; anders gezegd, dat er werkelijk een factor is waardoor de eene persoon gesensibiliseerd wordt, terwijl een andere persoon onder dezelfde omstandigheden niet wordt gesensibiliseerd.

Hierboven is reeds uiteengezet dat deze factor zich alleen kan openbaren bij vergelijking van menschen die op gelijke wijze aan het allergeen zijn blootgesteld en dat ook dan deze expositie voor de individuen te veel verschilt om een verschil in de neiging tot sensibilisatie tusschen twee personen op grond van de reacties met één of enkele allergenen te kunnen vaststellen. Een verschillende neiging tot sensibilisatie kan slechts geconstateerd worden door vergelijking van groepen personen.

Is deze neiging tot sensibilisatie in de eene groep grooter dan in de andere groep, dan zullen de personen in de eerste groep per-

centsgewijs meer positieve reacties vertoonen dan in de andere groep met elk allergeen waaraan de personen in beide groepen in gelijke mate zijn blootgesteld.

Deze voorwaarde van gelijke expositie, waaraan voldaan moet zijn om vergelijking mogelijk te maken, bepaalde de keuze van de allergeen extracten, waarmee ik dit onderzoek verrichtte en daardoor is nu een directe vergelijking van de resultaten der huidreacties bij allergische en niet-allergische personen mogelijk.

Het beginsel van het meten der neiging tot sensibilisatie door middel van de huidreactie met één allergeen kan nu worden toegepast bij patiënten lijdende aan een ziekte welke men op haar allergische aard wil onderzoeken. Het zal daarbij echter wenselijk zijn dit onderzoek met enkele allergenen te doen, omdat het resultaat met het eene allergeen een contrôle vormt op het resultaat met de andere. Bij een verandering in de neiging tot sensibilisatie moeten de uitslagen met alle gebruikte allergenen in dezelfde zin veranderen.

Deze methode van allergie onderzoek is een belangrijke vereenvoudiging vergeleken met die door Berger aangegeven. Daartegenover staat dat Storm van Leeuwen reeds meerdere jaren geleden de menschenhuidreactie heeft beschreven als positief bij bijna alle allergische en negatief bij bijna alle niet-allergische personen en dat deze reactie ook reeds door de Vries Robles,¹⁾ Keller²⁾ en Feinberg³⁾ als diagnosticum op allergie is toegepast.

De beschouwingen, welke hierboven werden gegeven als basis voor het allergie onderzoek met één allergeen, dienen dus gerechtvaardigd te worden tegenover deze zoozeer voor de hand liggende toepassing van dit extract.

Het voordeel, hetwelk de meer ingewikkelde wijze waarop het boven beschreven resultaat werd verkregen met zich brengt, is dat deze methode van onderzoek op een breeder basis gevestigd wordt. Breder, omdat er uit blijkt, dat de menschenhuidreactie niet de zeer bijzondere plaats inneemt, dat zij alleen, onder alle andere reacties, in staat stelt tot een indeeling in allergisch en

1) De Vries Robles, l.c.

2) Keller, *Archiv. f. Dermat. u. Syph.* Bd. 148. p. 82.

3) Feinberg, *The Journal of Lab. a. Clin. Med.* vol. XIII, bladz. 977.

niet-allergisch. Verder omdat het duidelijk wordt, dat de geschiktheid van het menschenhuidextract, juist zooals van alle andere extracten, bepaald wordt door de voorwaarde van gelijke expositie. Vraagt men echter naar de expositie aan het werkzame agens in het menschenhuidextract dan moet het antwoord zijn dat daaromtrent niets bekend is. Uit het onderzoek van Storm van Leeuwen en van Niekerk¹⁾ is gebleken, dat dit werkzame agens niet door stoffen van buitenaf geleverd wordt, doch in de epitheelcellen zelf aanwezig is, maar dit geeft geen aanwijzing omtrent de mate van het contact dat verschillende menschen met dit agens hebben. Zoolang echter het tegendeel niet gebleken is mag m.i. worden aangenomen, dat de expositie aan het werkzame agens in het menschenhuidextract onder normale omstandigheden, minstens zoo gelijkmatig is als aan de beide andere door mij gebruikte extracten. Dit is echter nog heel iets anders dan aan te nemen, dat de expositie ook individueel gelijk is. Zou men dit aannemen, dan is de consequentie dat elke persoon, die negatief reageert met het menschenhuid extract geen allergisch persoon is. Uit de statistiek van Feinberg zou dan bijv. blijken, dat slechts ongeveer 70 pct. van zijn asthma-patiënten allergische personen zijn. Het komt mij voor, dat de uitslag van een reactie, die haar beteekenis slechts ontleent aan het ervaringsfeit, dat zij bij zeer vele allergikers positief is, zulk een verstrekkende conclusie niet wettigt.

Mijn meening, dat de menschenhuidreactie niet beslissen kan in de vraag of een bepaald persoon tot de allergische groep moet worden gerekend of niet, houdt niet in dat ik de reactie evenmin geschikt zou achten voor groep onderzoek. Integendeel, mijn veronderstelling, dat de expositie aan dit allergeen minstens even gelijkmatig mag worden aangenomen als de expositie aan de twee andere door mij gebruikte allergenen, wijst er reeds op dat ik deze reactie in 't algemeen zeer geschikt vind voor een groep onderzoek naar de neiging tot sensibilisatie. Later zal er nog gelegenheid zijn te doen uitkomen dat deze reactie, omdat zij minder afhankelijk is van uitwendige omstandigheden, in vele gevallen betrouwbaarder resultaten geeft dan de beide anderen.

1) Storm van Leeuwen en Van Niekerk, Zeitschr. f. Immunitätst. Bd. 63, p. 146.

Maar de omstandigheden kunnen ook zoo zijn dat de uitslag van deze reactie met reserve moet worden aanvaard. Zulke omstandigheden bestaan m.i. bij het onderzoek van lijders aan huidziekten, wegens de mogelijkheid dat door de huidveranderingen toename der expositie is ontstaan. In dit verband verschijnen de 100 % positieve reacties door Keller gevonden bij lijders aan „spätexsudatives ekzematoid” in een bijzonder licht.

Wil men nu van een ziekte onderzoeken of zij van allergische aard is, dan verricht men bij een aantal, aan die ziekte lijdende, patiënten huidreacties met de drie genoemde extracten en stelt, door vergelijking met de niet-allergische groep, vast of de neiging tot sensibilisatie is verhoogd. Bij zulk een onderzoek moet nog worden rekening gehouden met de mogelijkheid, dat de gevoeligheid der huid voor niet-specifieke prikkels bij de zieken veranderd is. De beteekenis hiervan voor de allergische reacties wordt op bladz. 28 besproken.

Zulk een onderzoek is door mij uitgevoerd bij epilepsie patiënten. Het resultaat, dat later in bijzonderheden wordt medegedeeld, wijst uit, dat bij deze patiënten de neiging tot sensibilisatie niet is verhoogd.

Bij de conclusie dat de epilepsie geen allergische ziekte is, moet echter een restrictie worden gemaakt. Ancona heeft een asthma epidemie beschreven, onder molenaars en boeren, veroorzaakt door het werken met graan, hetwelk een klein insect — *Ventricosus pediculoides* — bevatte. Hierbij kregen alle personen, die geregeld met dit graan in contact kwamen, na eenigen tijd asthma en urticaria. Uit deze observatie blijkt dus, dat, onder bijzondere omstandigheden, een allergische ziekte kan optreden bij niet allergische personen. Veronderstel dat, bijv. door een stofwisselingsstoornis, bij de epilepsie patiënten een abnorm product gevormd wordt met een sterk sensibilerend vermogen, dan kunnen allergische reacties en daarvan afhankelijke ziekteverschijnselen optreden zonder dat de neiging tot sensibilisatie is verhoogd. Deze geheel ongefundeerde veronderstelling wordt slechts vermeld om de grenzen waarbinnen de methode bruikbaar is in het licht te stellen.

Bij de allergische ziekten, welke als beroepsziekten optreden, kan een onderzoek als hier beschreven eveneens van nut zijn. In

deze gevallen gaat het beroep gepaard met verhoogde expositie aan een sensibiliseerend agens, maar slechts een deel der arbeiders wordt ziek. Welke mensen worden nu ziek? Zij die het meest zijn blootgesteld aan deze stof of zij, die daartoe in 't bijzonder gedisponeerd zijn en indien dit laatste het geval is, onderscheiden dan ook hier de zieken zich door een verhoogde neiging tot sensibilisatie. Over deze vragen kunnen op vrij eenvoudige wijze gegevens verzameld worden. Volgens de hier beschreven methode kan de neiging tot sensibilisatie bij gezonde en zieke arbeiders worden bepaald. De expositie voor elke persoon kan in de werkplaats worden nagegaan. Bij het beoordeelen der huidreacties moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid, dat de ziekte meerdere expositie met zich brengen kan. Bijv. asthma en asthmatische bronchitis misschien gepaard met meer expositie aan pneumococcen, eczeem aan menschenhuidallergeen. Contrôle, door onderzoek met meerdere allergenen, is derhalve zeer wenschelijk. Zulk een onderzoek is niet alleen van belang voor een beter inzicht in de pathogenese der allergische verschijnselen; indien n.l. zou blijken, dat speciaal de mensen met verhoogde neiging tot sensibilisatie ziek worden, moet het mogelijk zijn het aantal zieken belangrijk te verminderen door selectie bij het aannemen van nieuwe arbeidskrachten.

De beschreven toepassingen van het onderzoek door middel van huidreacties met één of enkele allergenen berusten op het bepalen van een verschil in neiging tot sensibilisatie door vergelijking van het percent positieve reacties in twee groepen met gelijke expositie aan de gebruikte allergenen.

Dus, bij gelijke expositie is het percent positieve reacties een maatstaf voor de neiging tot sensibilisatie. Omgekeerd is bij gelijke neiging tot sensibilisatie het percent positieve reacties een maatstaf voor de expositie.

In den aanvang werd er op gewezen dat parasietendragers in een hoog percentage huidreacties vertoonen met extracten uit het parasietenlichaam. Het is geen gewaagde veronderstelling dat de neiging tot sensibilisatie geen rol speelt bij het al of niet geïnfecteerd worden met een parasiet. De neiging tot sensibilisatie is dus bij parasietendragers en bij gezonden gelijk; de huidreacties bij de zieken zijn uitdrukking van vermeerderd contact.

Dat zulk een huidreactie diagnostische waarde kan hebben is een toevallige omstandigheid, berustend op het sensibiliseerend vermogen van de parasiet en de aard van het contact. Omtrent de bruikbaarheid als diagnosticum kan slechts de ervaring over een groot aantal parasietendragers uitsluitel geven. Indien dit de 100 % niet nadert heeft de reactie geen waarde als diagnosticum, maar ook indien het percent veel kleiner is zal het toch veel hooger zijn dan bij gezonden en houdt de reactie zijn waarde als aanwijzing, dat in de groep een vermeerderde expositie aan het agens bestaat.

Het beginsel kan worden toegepast om een nadere aanwijzing te krijgen omtrent de beteekenis van streptococcen voor het ontstaan van rheuma. Indien streptococcen oorzaak, of althans mede oorzaak, zijn van rheuma is het contact van deze patiënten met deze bacteriën, in vergelijking met gezonde personen, versterkt en moet dit tot uitdrukking komen in een toename van het percent positieve huidreacties. Om uit een toename van het percent positieve reacties het besluit van vermeerderd contact te kunnen trekken moet echter vast staan, dat de neiging tot sensibilisatie niet is verhoogd. Dit wordt nagegaan door middel van huidreacties met menschenhuidextract en bijv. huisstof of pneumococcen.

Wegens de beteekenis, welke bij het rheuma aan de huidcirculatie wordt gehecht, moet bij deze patiënten in 't bijzonder rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verandering van de huidgevoeligheid voor niet specifieke prikkels. Zooals op bladz. 26 wordt uiteengezet wordt deze huidgevoeligheid gemeten door middel van een huidreactie met histamine.

De ingewikkelde verhoudingen bij het rheuma, hetwelk zulke uiteenlopende vormen kan vertoonen, brengen de mogelijkheid naar voren dat deze verschillende vormen ook in hun gedrag ten opzichte der gekozen huidprikkel zich verschillend zullen gedragen. Van de onderzochte patiënten dienen daarom klinische gegevens beschikbaar te zijn om één of meerdere indeelingen mogelijk te maken.

Onderzoek naar den aard der reacties.

Op bladz. 10 werd er reeds op gewezen dat de allergeen extracten naast de allergenen onzuiverheden bevatten, dat deze on-

zuiverheden niet-specifieke reacties kunnen geven en dat het daarom noodig is de extracten hierop te contrôleeren. Ook werd de contrôle, welke in de Leidsche kliniek voor allergische ziekten in gebruik is, beschreven. Daarbij werd vermeld, dat de toegepaste contrôle als niet afdoende kon worden beschouwd om speciaal de grensreacties, welke het grootste deel der bij dit onderzoek gevonden reacties uitmaken, als zeker allergische reacties te beschouwen. Dit klemte te meer omdat men tot nu toe van meening is geweest, dat daartoe niet bijzonder gedisponeerde personen slechts onder bijzondere omstandigheden worden gesensibiliseerd. Waar nu in dit onderzoek 47 % positieve reacties met menschenhuidextract en 52 % positieve reacties met huisstofextract werden gevonden is een nader onderzoek naar den aard der reacties aangewezen.

Het is bekend, dat de gevoeligheid der huid voor niet-specifieke prikkels individueel verschillend is. Het ligt nu voor de hand te veronderstellen dat speciaal de zwakke reacties, welke bij dit onderzoek werden gezien, zich hebben voorgedaan bij personen met een gevoelige huid en niets anders zijn dan niet-specifieke reacties op de onzuiverheden in de extracten. Deze veronderstelling kan worden getoetst door bij een aantal personen huidreacties te verrichten met één of meer allergenen en tegelijk de gevoeligheid van de huid te meten.

Von Gröer en Hecht¹⁾ meten de huidgevoeligheid met het doel eenerzijds de factoren te vinden welke bij gezonde menschen daarop invloed uitoefenen, zooals leeftijd, algemeene toestand, pigmentatie, temperatuur, anderzijds een eventuele verandering in de huidgevoeligheid bij ziekten vast te stellen. Zij meten de huidgevoeligheid o.a. naar de grootte der urtica opgewekt door een cutane injectie van 0,1 c.c. morphine 1/10,000,000. Een duidelijke urtica wordt als normale reactie beschouwd.

Aan zulk een norm kan slechts waarde worden toegekend indien de variatiebreedte bij een groep gezonde personen, welke ten opzichte der genoemde factoren homogeen is, gering is. Zijn er ook maar eenigszins belangrijke variaties van de reactiegrootte in zulk een homogene groep dan kan een conclusie omtrent

1) Th. von Gröer und A. F. Hecht, Zeitschr. f. d. ges. experim. med. Bd. 33, 1923

de invloed van één bepaalde factor slechts gebaseerd worden op het onderzoek van groote groepen personen. Het is daarom van groot gewicht te weten op welke wijze deze norm werd vastgesteld en hoe groot de gevonden variatiebreedte is. In het artikel van Gröer en Hecht ontbreken deze gegevens geheel en al zoodat het niet mogelijk is de waarde der gekozen norm te beoordeelen.

De geringe kritiek waarmee de schrijvers tegenover hun eigen werk staan moge blijken uit de gevolgtrekking welke zij maken uit het huidonderzoek van 6 patiënten lijdende aan nephrosen en nephritis. Op bladz. 58 staat: „Hier fand sich eine ausgesprochene Tendenz zur herabgesetzten lymphagogen Hautbereidschaft” en op bladz. 98 na de beschrijving van de reacties bij deze patiënten: „Die lymphagoge und dilatative morphiumpwirkung ist 4-mal normal, 2 mal herabgesetzt... Das alter des Patienten, die Dauer der Krankheit, Eiweisz, Blutgehalt und Ödembereitschaft haben aber keinen bestimmten Einfluss. Jedenfalls neigen Nephritiden und Nephrosen nicht zu lebhafter Reaction auf Coffein und Morphiüm. En dit alles na onderzoek van 6 patiënten.

Dit onderzoek wordt iets uitvoerig behandeld, omdat het uitgangspunt is geweest voor verschillende andere onderzoekingen en men het daardoor nog al eens vermeld ziet in de litteratuur. Voor mij vormt het geen voldoende betrouwbare grondslag om het eigen onderzoek op te baseeren,

Door Storm van Leeuwen en van Niekerk ¹ werd een vergelijkend onderzoek verricht naar de huidgevoeligheid voor niet-specifieke prikkels bij allergische en niet-allergische personen. Hiertoe werden bij een aantal personen uit beide groepen huidreacties gedaan met histamine 1/3000, pepton 1/1000 en pepton 5/1000. Zoowel de grootte der urtica als van de roode hof werd gemeten en van beiden, in elke groep, het gemiddelde bepaald. Het resultaat van het onderzoek is in twee tabellen neergelegd, waarin de grootte der reactie bij elke onderzochte persoon is aangegeven. Daardoor is het mogelijk inzicht te krijgen in de geschiktheid van de gevolgde methode voor mijn doel. Dit doel bestaat in het indeelen van een aantal personen in twee groepen

1) Storm van Leeuwen en Van Niekerk. Zeitschr. f. Immun. forsch, Bd. 62, p. 405.

met grooter en kleinere huidgevoeligheid, teneinde de reacties met een allergeen extract in beide groepen te kunnen vergelijken. Bij de door Storm van Leeuwen en van Niekerk gevolgde methode zou dan de groep met kleinere huidgevoeligheid gevormd worden door de personen, die een reactie hebben kleiner dan het gemiddelde. Bezien we de tabel 1 wat nauwkeuriger, dan blijkt, dat van de histamine reacties bij 40 allergische personen 15 keer de grootte van urtica en roode hof een afwijking in tegengestelden zin van het gemiddelde vertoonen. Zooals reeds vermeld, bestaat er naar mijn meening geen reden aan het eene verschijnsel meer waarde toe te kennen voor de beoordeeling der reactiesterkte dan aan het andere. Bij deze 40 personen zou derhalve 15 keer een indeeling in een der groepen met grooter of kleiner huidgevoeligheid niet mogelijk zijn. Bij de reacties met pepton 5/1000 doet zich hetzelfde verschijnsel 9 keer onder 35 reacties en met pepton 1/1000 13 keer onder 39 reacties voor.

Deze methode voor het vergelijken van huidgevoeligheid is daarom voor mijn doel niet geschikt. Ik heb een andere werkwijze gevolgd, waarbij de huidgevoeligheid werd bepaald met sterk verdunde histamine oplossingen in zoutsolutie met $\frac{1}{2}$ % carbol. Daarbij werd gevonden, dat deze oplossingen in 't algemeen slechts zeer kleine reacties geven in den vorm van een zeer kleine urtica, welke dikwijls slechts door vergelijking met een contrôle reactie met zoutsolutie en $\frac{1}{2}$ % carbol beoordeeld kan worden, terwijl ook de roode hof meestal zeer gering is in omvang en intensiteit. Alle personen werden met twee oplossingen van verschillende sterkte onderzocht; paradoxe uitslagen, waarbij op de zwakste oplossing wel op de sterkere niet werd gereageerd, kwamen niet voor; ook nam het percent positieve reacties met het stijgen der concentratie regelmatig toe. Daarentegen waren de reacties met de sterkste oplossing slechts bij uitzondering duidelijk grooter dan met de zwakkere oplossingen.

Door de welwillendheid van Dr. B. H. Vos kon ik dit onderzoek verrichten in het sanatorium te Hellendoorn. Het resultaat was als volgt:

Histamineoplossing	Aant. pers.	Positieve react.	Reactie grootte
1/5,000,000	128	17 d.i. 15 %	16 keer $\pm$, 1 keer $\pm$
1/2,500,000	52	16 d.i. 30 %	16 keer $\pm$
1/1,000,000	76	51 d.i. 68 %	49 keer $\pm$, 3 keer $\pm$

Deze personen werden tegelijkertijd met een menschenhuid-extract onderzocht. Het resultaat was:

Negatief, 84 d.i. 66 %, $\pm$ 18 d.i. 14 %, $\pm$ 17 d.i. 13 %, + 9 d.i. 7 %.

Opvallend is hierbij de geringe variatie in reactiegrootte met de histamine oplossingen, tegenover de uitgesproken verschillen in dat opzicht van de reacties met menschenhuid extract. Dit wijst er reeds op dat de extract reacties van anderen aard zijn dan de histamine reacties.

Zijn de extract reacties inderdaad allergische reacties dan zal het tot stand komen der reacties beheerscht worden door twee factoren: graad der sensibilisatie en graad der huidgevoeligheid. Deze factoren zijn onderling onafhankelijk. Hun gezamenlijke invloed zal nu eens het tot stand komen eener reactie bevorderen, dan weer belemmeren. De meerdere of mindere afhankelijkheid welke daarbij zal blijken te bestaan van één der factoren wordt bepaald door hun relatieve sterkte. Is de invloed der huidgevoeligheid groot dan zal deze de beheerschende factor bij het tot stand komen der reacties zijn; de onafhankelijk daarvan varieerende sensibilisatiegraad zal de invloed der huidgevoeligheid soms een weinig verzwakken, soms een weinig versterken, maar zal de invloed der huidgevoeligheid niet kunnen opheffen.

Deelt men de onderzochte personen in naar het resultaat der extractreacties dan zal men in de negatief reageerende groep in hoofdzaak personen vinden met een geringe huidgevoeligheid en in de positief reageerende groep in hoofdzaak menschen met een groote huidgevoeligheid; de invloed der sensibilisatie gaat schuil onder de overheerschende factor der huidgevoeligheid.

Indien omgekeerd de invloed der sensibilisatie groot is ten opzichte der huidgevoeligheid dan is de sensibilisatiegraad de overheerschende factor. Deelt men de onderzochte personen in naar het resultaat der extractreacties dan zal men in de positief en negatief reageerende groepen de invloed der huidgevoeligheid op het tot stand komen der reacties niet of nauwelijks kunnen terugvinden, d.w.z. de positief reageerende groep zal geen belangrijk hogere huidgevoeligheid toonen dan de groep welke negatief reageert. Met deze verhouding van de relatieve sterkte der beide factoren moet het zelfs mogelijk zijn dat de groep der positieve

extractreacties een lagere huidgevoeligheid heeft dan de groep der negatieve extractreacties, n.l. als gevolg van het toeval; bij voldoende groote getallen zal de huidgevoeligheid in de groep der positieve extractreacties iets hooger zijn dan in de negatieve groep.

Rangschikt men de personen naar de huidgevoeligheid in twee groepen, dan zal de sensibilisatiegraad in beide groepen even groot zijn omdat deze onafhankelijk is van de huidgevoeligheid, maar in de groep met kleine huidgevoeligheid zal een aantal extractreacties negatief blijven die bij personen met gelijke sensibilisatiegraad in de groep met grootere huidgevoeligheid positief worden. Het gevolg is dat, ook indien de invloed der huidgevoeligheid klein is ten opzichte van de invloed der sensibilisatie, deze invloed toch in het resultaat der extractreacties tot uitdrukking zal komen indien de personen naar de huidgevoeligheid worden gerangschikt.

De indeeling der onderzochte personen naar de huidgevoeligheid en naar het resultaat der extractreacties geeft de volgende uitkomst:

A. Rangschikking van de onderzochte personen naar de huidgevoeligheid.

	Menschenhuidextr. react.
Histamine 1/5,000,000 pos.	positief 53 %
" 1/5,000,000 neg. 1/2,500,000 pos.	" 44 %
" 1/5,000,000 neg. 1/1,000,000 pos.	" 30 %
" 1/1,000,000 neg.	" 28 %

Hieruit blijkt dus een duidelijke invloed der huidgevoeligheid op het tot stand komen der reacties. In de voorafgaande uiteenzetting is er reeds op gewezen dat deze invloed ook tot uitdrukking zal komen indien zij klein is in vergelijking met de invloed der sensibilisatie.

B. Rangschikking van de onderzochte personen naar het resultaat der extractreacties.

Menschenhuidreact.	Reacties met histamine	React. met histamine
	1/5,000,000	1/1,000,000
—	positief 9,6 %	positief 65,4 %
±	" 5,5 %	" 50 %
± en +	" 30 %	" 77,7 %

Bij de rangschikking der onderzochte personen naar opklimmende huidgevoeligheid bleek een regelmatige stijging van het percent positieve reacties met menschenhuidextract. Rangschikt men de personen naar toenemende sterkte der extractreacties dan is er geen overeenkomstige toename in de huidgevoeligheid der zoo gevormde groepen. In de groep der grensreacties is de huidgevoeligheid zelfs kleiner dan in de groep der negatieve reacties. Hieruit blijkt dus dat de invloed der huidgevoeligheid op het tot stand komen der extractreacties klein is ten opzichte van de invloed der sensibilisatie.

Tracht men dit resultaat te gebruiken als steun voor een opvatting die de huidreacties als niet-specifiek zou beschouwen, dan blijkt dit niet mogelijk.

Indien de extractreacties niet-allergisch zijn moeten zij uitsluitend afhankelijk zijn van de huidgevoeligheid. Nu is het denkbaar, dat de huidgevoeligheid voor histamine en voor de onzuiverheden in het extract niet parallel loopt; in dat geval moeten, bij rangschikking der personen naar het resultaat van het onderzoek met de eene stof, de zoo verkregen groepen geen bijzondere instelling ten opzichte van de reacties met de andere substantie toonen; zie echter de rangschikking hierboven sub A. Of wel, de huidgevoeligheid voor de beide stoffen loopt wel parallel en dan moet de afhankelijkheid blijken zoowel bij rangschikking naar het onderzoek resultaat met de eene als met de andere stof; dit klopt niet met de rangschikking sub B.

Beide mogelijkheden worden door het verkregen resultaat weerlegd:

De huidreacties met menschenhuid-extract zijn dus allergische reacties.

Deze conclusie kan nader bevestigd worden, en uitgebreid tot de andere extractreacties.

Hierboven werd getoond hoe de huidgevoeligheid, gemeten naar de reactie met histamine, zich verhoudt in groepen personen met negatieve, zwakke en sterkere extractreacties. Vergelijken we daarmee hoe de reacties met een ander extract zich over dezelfde groepen verdeelen. Indien deze verdeeling een geheel andere is dan die der huidgevoeligheid dan kan daaruit worden besloten, dat de reacties met het tweede allergeen eveneens niet

of niet in hoofdzaak berusten op verschillen in huidgevoeligheid, terwijl een sterke associatie met de menschenhuidreacties een sterke aanwijzing is, dat dezelfde factor de reacties met beide allergenen beheerscht.

Ik kies voor deze vergelijking het resultaat van het onderzoek van patiënten uit twee andere tuberculose sanatoria om zooveel mogelijk homogene groepen te vergelijken. Deze patiënten werden met menschenhuidextract en met pneumococcen onderzocht. De pneumococcen reacties waren in totaal bij 68 pct. der onderzochte personen positief, derhalve juist hetzelfde percentage positieve reacties hetwelk de histamine 1/1,000,000 bij de patiënten in Hellendoorn gaf. Door dit overeenkomende percentage is een vergelijking mogelijk.

Menschenhuidreacties	Reacties m. histamine 1/1,000,000	Pneumococcenreact.
—	positief 65,4 %	positief 44 %
±	positief 50 %	positief 91 %
± en +	positief 77,7 %	positief 92 %

Het verschil is in 't oog loopend, maar wordt geaccentueerd door de daling van het percent histamine reacties in de tweede groep. Zooals reeds vermeld is het feit, dat deze daling zich kon voordoen een sterke aanwijzing voor de overheerschende invloed der sensibilisatie op het tot stand komen der reacties, maar deze daling is niet overeenkomstig de verwachting indien het onderzoek over een zeer groot aantal personen loopt.

Een meer normale verdeeling der histamine reacties over de groepen wordt verkregen indien groep 2 en 3 worden vereenigd en dus alleen onderscheid gemaakt wordt tusschen positieve en negatieve menschenhuid reacties. Men krijgt dan:

Menschenhuidreacties	Reacties m. histamine	Pneumococcenreact.
negatief	positief 65,4 %	positief 44 %
positief	positief 70 %	positief 91,3 %

Ook bij deze groepindeeling blijft een groot verschil bestaan tusschen de verschuiving der pneumococcen- en der histamine reacties naar de positieve kant. Deze toename der pneumococcen reacties in de tweede groep berust dus niet op een verschil in huidgevoeligheid van de personen in die groep.

Beschouwt men de pneumococcen reacties echter als allergische reacties, dan is deze verandering in het percent positieve reacties met pneumococcen in de 2e groep geheel in overeenstemming met de verwachting. De groep met positieve menschenhuidreacties heeft een grootere neiging tot sensibilisatie dan de groep met negatieve menschenhuidreacties. Deze grootere neiging tot sensibilisatie moet zich openbaren in het gedrag ten opzichte van elk allergeen waaraan beide groepen in gelijke mate zijn blootgesteld en komt tot uiting in de toename van het percent positieve reacties daarmee.

Geheel overeenkomstig de verwachting bestaat dezelfde afhankelijkheid der menschenhuidreacties van den uitslag der pneumococcen reacties.

Pneumococcenreacties	Menschenhuidextractreacties
negatief	positief 11.4 %
positief	positief 53.5 %

Zoo geeft deze toets inderdaad een bevestiging van het getrokken besluit omtrent de allergische aard der huidreacties bij niet-allergische personen. Deze conclusie berust echter op het resultaat van een onderzoek van 128 personen en wat de vergelijking met het onderzoek in de twee andere sanatoria betreft, op het onderzoek van de 76 personen, die met histamine 1/1,000,000 werden onderzocht.

Het kwam mij daarom wenschelijk voor na te gaan of een tweede onderzoek het resultaat van het eerste zou bevestigen.

Daar het, om een later te vermelden reden, wenschelijk was een vergelijking te kunnen maken tusschen de huidgevoeligheid van dementia praecox patiënten en een andere groep personen werd begonnen met een vooronderzoek bij 50 praecox patiënten; hierbij waren ongeveer evenveel mannen als vrouwen, en allen waren niet ouder dan 50 jaar. Bij deze patiënten werden reacties gedaan met histamine in drie verdunningen, 1/5,000,000, 1/2,500,000 en 1/1,000,000, en een contròlereactie met het oplosmiddel, 0,5 % carbol in zoutsolutie.

Het resultaat was:

histamine 1/5,000,000	positief 20 %
histamine 1/2,500,000	positief 50 %
histamine 1/1,000,000	positief 72 %

Het bleek dus, dat de huidgevoeligheid van deze patiënten voor histamine niet kleiner is dan bij de tuberculose patiënten uit Hellendoorn. Dit vooronderzoek had nog een ander doel. Ik wilde bij het gelijktijdig onderzoek met histamine en allergeen extract, de histamine verdunning zoodanig kiezen, dat ongeveer 50 % der onderzochte personen positief zou reageeren; een gelijk groote groep personen met grooter en kleiner huidgevoeligheid is n.l. de beste voorwaarde voor het vaststellen van een eventueele afhankelijkheid der extractreacties van huidgevoeligheid.

Uit de histamine reacties bij de patiënten in Hellendoorn kan worden afgeleid, dat het percent positieve reacties toeneemt recht evenredig met de concentratie der oplossing: 1/5,000,000 15 %, 1/2,500,000 30 %, 1/1,000,000 68 %, in plaas van 75 %. De gevonden waarden bij de praecox-patiënten komen voor de zwakste en de sterkste oplossing daarmee goed overeen, alleen de 50 % positief met histamine 1/2,500,000 wijkt sterk af. Ik schrijf dit toe aan fouten in de waarneming. Gedurende het onderzoek bleek het mij, dat ik bij het beoordeelen der reacties — nu te gelijk 3 histamine verdunningen werden ingespoten, tegen te voeren 2 — meermalen twijfelde of de reactie met histamine 1/2,500,000 positief of negatief, moest worden genoemd. Het invoegen van een etappe meer in de dikwijls reeds kleine verschillen in reactie grootte maakte de beoordeeling belangrijk moeilijker. Ik ben daarom van meening, dat aan de uitkomst van deze reacties niet veel waarde moet worden gehecht. Bij de keuze der histamine verdunning voor het daarop volgende onderzoek heb ik er dan ook geen rekening mee gehouden. Uitgaande van de hierboven genoemde rechtevenredige verhouding tusschen percent positieve reacties en concentratie der oplossing, heb ik daarbij een histamine oplossing 7/10,000,000 gekozen om de 50 % positieve reacties te benaderen en slaagde daarin zeer naar wensch.

De uitkomst van het onderzoek was als volgt:
 totaal onderzocht 177 personen ,
 reacties met histamine 7/10,000,000 positief 97, d. i. 55 %.
 reacties met menschenhuidextract, — 127, $\pm$ 38, $\pm$ en + 12,
 totaal positief 28 %.

Rangschikking naar het resultaat der histamine reacties geeft:

Histamine reacties	Aant. pers.	Menschenhuidextractreacties
negatief	80	positief 25 %
positief	97	positief 31 %

Rangschikking naar het resultaat der extractreacties geeft:

Menschenhuidextr. react.	Aant. pers.	Histamine reacties
—	127	positief 52,3 %
±	38	positief 68,4 %
± en +	12	positief 33,3 %

} pos. 60 %

Hieruit blijkt dus dat het percent positieve menschenhuidreacties in de groep met grooter huidgevoeligheid slechts weinig hooger is dan in de groep met kleiner huidgevoeligheid, en omgekeerd is de huidgevoeligheid van de groep met positieve extract reacties slechts weinig hooger dan van de groep met negatieve extractreacties. Bovendien neemt de huidgevoeligheid bij toenemende sterkte der extractreacties niet regelmatig toe.

De extract reacties blijken dus slechts in zeer geringe mate afhankelijk te zijn van de huidgevoeligheid. De uitkomst geeft een bevestiging van het voorafgaande onderzoek en de conclusie dat de huidreacties allergische reacties zijn kan worden gehandhaafd.

Nadat op deze wijze de beteekenis der reacties is nagegaan en gebleken is dat de reacties niet door de onzuiverheden in de extracten worden veroorzaakt, dient nu te worden besproken of deze onzuiverheden dan in 't geheel geen rol spelen bij het tot stand komen der reacties. Zekerheid daaromtrent zou slechts kunnen worden verkregen indien het mogelijk was de concentratie der werkzame stof of stoffen in de extracten te bepalen en de reacties met zulk een extract vergeleken werden met die opgewekt door een zuivere oplossing dezer werkzame stoffen in dezelfde concentratie.

De mogelijkheid dat de niet-specifiek werkende stoffen mede verantwoordelijk zijn voor de reacties kan niet worden ontkend, is m.i. zelfs waarschijnlijk te achten.

Volgens deze voorstelling wordt de reactie geacht te zijn ontstaan uit de sommatie van een constante niet-specifieke

en een, met toenemende sensibilisatie sterker wordende, specifieke prikkel.

Wat zal nu het effect zijn van het wegvallen der niet-specifieke factor op een + reactie? Om dit na te gaan moet bedacht worden dat een + reactie is omschreven als een urtica met een diameter van 1 c.M. of meer; indien, door het wegvallen der niet-specifieke prikkel, de reactie bijv. 20 % kleiner wordt dan zal slechts een deel der + reacties daardoor in de groep der $\pm$ reacties komen. Alle reacties groter dan 1,3 c.M. blijven in dezelfde groep. Stel nu dat 10 % der + reacties door het wegvallen der niet-specifieke prikkel overgaat in de groep der $\pm$ reacties. Voor de $\pm$ reacties gelden dezelfde overwegingen, ook hier zal een kleiner worden der reacties niet altijd voeren tot overgang in de volgende groep, maar de sensibilisatie, en daarmee de totale prikkelsterkte, is kleiner dan in de groep der + reacties, waardoor het effect van het verdwijnen der constante component toeneemt. Stel dat 20 % der $\pm$ reacties naar de groep der $\pm$ reacties gaat en tenslotte 40 % dezer laatsten negatief wordt. De quantitatieve waardeering van de mogelijke invloed der niet-specifiek werkende stoffen is natuurlijk geheel willekeurig, maar de progressieve werking van deze factor bij het kleiner worden der reacties is althans voldoende waarschijnlijk om een indruk te geven van het aandeel dat zulk een invloed op het eindresultaat zou kunnen te weeg brengen.

Hier volgt het resultaat van het onderzoek van alle personen die met de drie allergenen werden onderzocht — in totaal 1032 — en daaronder het resultaat na uitschakeling der niet-specifieke factor op de boven aangegeven grondslag,

	—	$\pm$	$\pm$	+
pneumococcen	38,7%	29 %	19,9%	12,4%
reacties	50,3%	21,4%	17,1%	11,2%
huisstof	62,4%	18,4%	9,2%	10 %
reacties	69,5%	13 %	8,5%	9 %
menschenhuid	66 %	17 %	7,2%	9,8%
reacties	72,8%	11,7%	6,7%	8,8%

Zooals men ziet is de invloed op de cijfers niet bijzonder groot, terwijl aan de niet-specifieke factor een belangrijke waarde werd toegekend.

Zooals op bladzijde 24 reeds werd besproken zal deze niet-specifieke factor — indien aanwezig — zich vooral kunnen uiten bij personen met een gevoelige huid. Zij zal zich derhalve openbaren in een grootere afhankelijkheid van de positieve reacties van de graad der huidgevoeligheid en haar aanwezigheid kan worden vermoed zoodra zulk een afhankelijkheid wordt gezien.

Een voorbeeld hiervan geeft het resultaat van het onderzoek op bladz. 31 en volg. vermeld.

Bij deze mensen werden n.l. naast de reacties met menschenhuidextract en histamine, ook reacties gedaan met een oplossing van gummi arabicum. Ik wilde een tweede allergeen toepassen omdat de mogelijkheid bestond dat het menschenhuidextract gedurende het bewaren zijn werkzaamheid zou hebben verloren. Ik koos daarvoor gummi arabicum om na te gaan of de ervaring die ik met deze stof had verkregen bij het huidonderzoek van allergische patiënten, bij deze mensen zou worden bevestigd. Tevens werd hiermede een poging gedaan om voor het huidonderzoek de beschikking te krijgen over een stof welke gemakkelijk te krijgen en een gelijkmatige werkzaamheid heeft. Zoodra n.l. een vergelijkend onderzoek bij meerdere groepen personen moet worden ingesteld, doet zich de moeilijkheid voor, dat de extracten geen constante werkzaamheid hebben en bovendien de werkzaamheid van een bepaald extract bij bewaren niet altijd gelijk blijft. Indien men niet de beschikking heeft over patiënten bij wie de werkzaamheid der extracten geregeld kan worden gecontrôleerd, is het van groote beteekenis indien men zou kunnen beschikken over een substantie die in oplossing, althans eenigen tijd, zijn werkzaamheid behoudt en waarvan bovendien bekend is dat een nieuwe oplossing van overeenkomstige concentratie een gelijke werkzaamheid bezit.

De reacties met gummi arabicum werden deels met een 5%, deels met een 2,5 % oplossing verricht. Dit verschil in sterkte had wel invloed op het percent positieve reacties maar de verdeling over de verschillende groepen welke hieronder plaats vindt, werd er niet door beïnvloed, zoodat er geen aanleiding is het resultaat met elk der oplossingen afzonderlijk te beschouwen.

Bij de hier volgende uitkomst wordt telkens ook het resultaat met het menschenhuid extract vermeld, ten einde het beoordeelen der verschillen gemakkelijk te maken.

Huidgevoeligheid			Gummi arabicum		Menschenhuid		
		Aant. pers.	reacties		react.		
Histamine react.	pos.	97	68 %	positief	31 %	pos.	
„	„ neg.	80	43,7 %	positief	25 %	pos.	
		Gummi arabicum			Menschenhuid		
		reacties			reacties		
		—	±	± en +	—	± ± en +	
Aantal personen		76	67	34	127	38 12	
Hist. react. pos.		40 %	66 %	53 %	52 %	68 % 33 %	
			62 %			60 %	

Deze samenstelling doet duidelijk uitkomen, dat de huidgevoeligheid bij het tot stand komen der gummi arabicum reacties een belangrijke rol speelt, terwijl deze factor bij de menschenhuid reacties van geheel ondergeschikte beteekenis is.

Het zou onjuist zijn hieruit te besluiten, dat de reacties met gummi arabicum niet-specifiek zijn. Ware dit het geval dan zou een indeeling der personen naar den menschenhuidreacties, d.w.z. naar de sensibilisatie, geen bijzondere verdeeling der gummi arabicum reacties, over de zoo gevormde groepen, met zich brengen en evenmin is er dan reden om te verwachten, dat een indeeling naar het resultaat der gummi arabicum reacties een bijzondere verdeeling der menschenhuid reacties, over de hierdoor gemaakte groepen, zal geven. Hte uitvoeren van deze indeelingen leert het volgende:

Menschenhuidreacties	Aant. pers.	Gummi arabicum reacties
negatief	127	43.3 % positief
positief	50	92 % positief
Gummi arabicum reac.	Aantal pers.	Menschenhuidreacties
negatief	76	5.3 % positief
positief	101	46 % positief

Hieruit is te zien, dat de reacties met gummi arabicum veel meer verschil toonen in de groepen menschenhuidreacties positief en negatief dan in de groepen histamine reacties positief en negatief. Ook blijkt het, dat er een groot verschil is in het percent positieve menschenhuidreacties in de groep met positieve en die met negatieve gummi arabicum reacties. Zooals op

bladzijde 30 werd vermeld, toont juist deze wederkeerige invloed op het tot stand komen der reacties aan, dat beiden afhankelijk zijn van eenzelfde factor. Deze is niet huidgevoeligheid, omdat het voorafgaande onderzoek het mogelijk maakte de vrijwel volledige onafhankelijkheid der menschenhuidreacties van deze factor aan te toonen. Zoo goed als voor de menschenhuidreacties is derhalve ook voor de reacties met gummi arabicum de sensibilisatie de overheerschende factor bij het tot stand komen der reacties; bij deze laatste is echter de factor huidgevoeligheid eveneens van beteekenis, hetgeen het meedoen van een niet-specifieke invloed op het tot stand komen der reacties waarschijnlijk maakt.

Het gelijktijdig onderzoek met allergeen extracten en met een histamine oplossing blijkt zodoende niet alleen van belang om den aard der reacties te toetsen, het geeft ons ook een middel om na te gaan of de onzuiverheden in de extracten een min of meer belangrijke rol spelen.

Het geheele onderzoek naar de aard der reacties werd noodig geoordeeld, omdat de contrôle op niet-specifieke werking, welke in de Leidsche kliniek voor allergische ziekten wordt uitgeoefend, als niet afdoende werd beschouwd, in verband met de zoo veel hoogere eischen, welke op dit punt werden gesteld wegens de aandacht die bij dit onderzoek aan de zeer kleine reacties werd geschonken.

De zeer geringe invloed, welke de huidgevoeligheid blijkt te hebben op het tot stand komen ook der zeer kleine menschenhuidreacties, stelt duidelijk in 't licht, dat deze contrôle in der daad zeer doeltreffend is. Er is dan ook geen aanleiding eenzelfde onderzoek in te stellen over de andere gebruikte allergenen, te minder omdat de, in den aanvang reeds vermelde, wederzijdsche afhankelijkheid der reacties, uitdrukking is van het feit, dat dezelfde overheerschende factor bij het tot stand komen der menschenhuidreacties — dat is de graad der sensibilisatie — ook de reacties met de beide andere allergenen beheerscht.

Het onderzoek der niet-allergische personen.

Dit onderzoek werd aanvankelijk verricht in een krankzinnigengesticht; het groote aantal positieve reacties maakte het

twijfelachtig of deze menschen wel als niet-allergisch mochten worden beschouwd. Daarop werd mij gelegenheid gegeven de patiënten eener vrouwenkliniek te onderzoeken.

Van de patiënten der gynaecologische afdeling kan worden aangenomen dat er geen verband bestaat tusschen de ziekelijke afwijking en eventueele allergische huidreacties. Zij mogen voor het doel van dit onderzoek als niet ziek worden beschouwd.

Tijdens de zwangerschap wordt in sommige gevallen een versterking, in andere een remmende invloed op de klinische verschijnselen van een allergische ziekte uitgeoefend. Dat ook de huidreacties een verandering ondergaan is niet bekend, maar lijkt, wegens de invloed op de klinische verschijnselen, niet onwaarschijnlijk. Over veranderingen in huidgevoeligheid voor niet specifieke prikkels vind ik in het geciteerde artikel van Gröer en Hecht een onderzoek vermeld van Progulski. Hij vond bij 10 zwangere vrouwen 5 keer verhoogde, 2 keer normale en 3 keer verlaagde prikkelbaarheid.

Ten einde het onderzoek inderdaad tot niet-allergische personen te bepalen was het noodzakelijk de anamnese op te nemen. De hoofdverpleegsters waren zoo welwillend de persoonlijke en familie anamneses op te nemen aan de hand van een vragenlijst. Dank zij hun medewerking zijn de vragenlijsten veel nauwkeuriger ingevuld dan het geval zou zijn geweest indien de patiënten dit zelfstandig hadden moeten doen.

Deze anamnese werd niet van den aanvang af opgenomen, vandaar dat het aantal onderzochte personen grooter is dan het aantal anamneses.

Voor het vast stellen van de frequentie van allergische huidreacties bij niet-allergische personen is de contrôle der anamnese natuurlijk noodzakelijk, maar voor het vergelijken van de neiging tot sensibilisatie bij gezonde menschen met een groep patiënten is het beter de personen met allergische verschijnselen in de persoonlijke of familie anamnese niet van het onderzoek uit te sluiten en wel omdat het niet mogelijk was anamnestische gegevens te verzamelen bij de onderzochte patiënten. Worden nu personen met allergische verschijnselen bij de gezonden uitgesloten dan vindt geen vergelijking van homogeen materiaal plaats.

De zaak is trouwens niet van practisch belang, zooals blijken zal uit de zeer geringe invloed welke het uitschakelen van deze personen op het eindresultaat heeft.

Behalve de patiënten van de vrouwenkliniek kon ook een aantal verpleegsters worden onderzocht.

De anamnestiche gegevens betreffen asthma, hooikoorts, urticaria, Quincke's oedeem, rhinitis, allergische maagdarm verschijnselen en eczeem; zij omvatten 258 personen. De familie anamneses van deze personen loopen natuurlijk over een veel grooter aantal menschen. Eenige der onderzochte personen gaven aan verschijnselen te hebben of te hebben gehad van twee of meer der hierboven genoemde aandoeningen; zoodoende is, in de hieronder gegeven samenstelling van het anamnestiche onderzoek, het aantal der vermelde ziekten bij de onderzochte personen grooter dan hun aantal.

Resultaten der anamneses van 258 personen.	bij de onderzochte personen	in de familie anamnese
Geen allergische verschijnselen	193	
Asthma en astmatische bronchitis	6	12
Hooikoorts	2	0
Voeding's allergie	3	0
Urticaria	33	11
Quincke's Oedeem	0	2
Rhinitis	12	4
Eczeem	24	16

Het geringe aantal allergische aandoeningen in de families der onderzochte personen tegenover het aantal in de persoonlijke anamneses, terwijl de families toch zooveel meer menschen omvatten, geeft een indruk van de groote onvolledigheid der gegevens. Voor het nagaan van erfelijke verhoudingen zijn zij dan ook ten eenenmale ongeschikt. Maar ook voor het doel waarvoor zij werden verzameld — het uitsluiten van allergische personen uit de groep niet-allergische menschen — verstrekken de gegevens niet de gewenschte inlichtingen: heeft iemand die verklaart nog al eens niesbuien te hebben een allergische rhinitis? Is iemand die in zijn jeugd wel eens urticaria had een allergisch persoon? Zoo werd als allergische bronchitis beschouwd die ge-

vallen waarbij, hetzij bij de persoon zelf of in de familie, allergische verschijnselen werden vermeld; ook hier derhalve geen zekere gegevens. Men kan dan ook zeggen, dat het doel waarmee de anamnestiche data werden verzameld, niet werd bereikt.

Bij de toegepaste selectie op de allergische bronchitis, kunnen de cijfers naar weerskanten beïnvloed worden, daardoor wordt toch nog een, zij het zeer globale, indruk verkregen omtrent de frequentie van asthma in Nederland. De gegevens betreffen weliswaar alleen vrouwen, maar asthma schijnt bij beide geslachten evenveel voor te komen. Zoo zou dan, onder groot voorbehoud, de frequentie van asthma onder de volwassen bevolking ongeveer 2 pct. bedragen.

Het onderzoek der huidreacties bij de verpleegsters en de gynaecologische patiënten gaf het volgende resultaat:

tot. onderzocht	Pneumococcen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
189	48	75	34	32	25,4	39,6	18	17
Huisstofextract								
153	69	53	17	14	45,1	34,6	11,1	9,2
Menschenhuidextract								
193	92	51	26	24	47,6	26,4	13,5	12,5

Bij de zwangere vrouwen werd gevonden:

tot. onderzocht	Pneumococcen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
92	29	35	24	4	31,5	38	26	4,5
Huisstofextract								
82	43	22	11	6	52,5	26,8	13,4	7,3
Menschenhuidextract								
95	59	26	3	7	62,1	27,4	3,1	7,4

De uitkomst van het onderzoek der zwangere vrouwen toont een grootter percentage negatieve reacties met alle drie allergenen. De grootste afwijking wordt gevonden bij de negatieve reacties met menschenhuidextract, welke van 47.6 % toenemen tot

62.1 %. Dit verschil kan zijn de uitdrukking van een werkelijke vermindering der huidsensibilisatie bij de zwangere vrouwen, maar ook het gevolg van de variaties welke verwacht mogen worden bij een onderzoek van een beperkt aantal personen.

De waarschijnlijkheidsleer ¹⁾ geeft de grenzen aan van de wisselende samenstelling welke monsters, uit een geheel van bekende samenstelling, kunnen vertoonen. Deze grenzen worden gevonden door de verhouding na te gaan van het verschil tusschen het monster en het geheel en de standaardafwijking van dit verschil. De standaardafwijking wordt gegeven door de formule

$$s = \sqrt{pqn}$$

waarin p is de kans, dat de gebeurtenis onder beschouwing — in dit geval een negatieve reactie met menschenhuidextract — zal plaats vinden, q de kans dat dit niet het geval zal zijn; n is het aantal waarnemingen.

Daar het de bedoeling is na te gaan, of de zwangere vrouwen als „normale” personen mogen worden beschouwd voor zoover het de huidsensibilisatie betreft, is de uitkomst van het onderzoek der verpleegsters en gynaecologische patiënten als norm aangenomen. In deze groep was 47.6 % der menschenhuidreacties negatief; het verwachte aantal negatieve reacties is bij 95 personen: $95 \times 0,476 = 45$. Gevonden werd 59, het verschil is 14.

In de boven gegeven formule is $p = 0,476, q = 0,524, n = 95$,

$$s = \sqrt{0,476 \times 0,524 \times 95} = 4,867$$

$$14 : 4,867 = 2,8$$

Indien het waargenomen verschil meer dan 3 keer de standaardafwijking van het verschil bedraagt valt het buiten de grenzen der te verwachten variaties. Dit is niet het geval en de beide reeksen waarnemingen mogen dus gecombineerd worden.

De invloed der kleine getallen is in het resultaat van het onderzoek der zwangere vrouwen merkbaar in de zeer onregelmatige verdeling der frequenties over de verschillende reactiesterkten. Vergelijk bijv. de stijging der $\pm$ reacties met pneumococcen

1) Ik maak hierbij gebruik van het boek van G. U. Yule, an introduction to the theory of statistics. Londen 1929, bladz. 254 en volgende.

tegenover de sterke daling met menschenhuidextract; de sterke daling der reacties met pneumococceen tegenover de matige daling met menschenhuid en de geringe daling met huisstof. Deze onregelmatigheden in het onderzoek resultaat versterken de conclusie welke uit het statistisch onderzoek der cijfers moest worden getrokken.

In de volgende tabel zijn de uitkomsten van het onderzoek der beide categorieën personen gecombineerd.

tot. onderzocht	Pneumococceen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
281	77	110	58	36	27.5	39.3	20.7	12.5
Huisstofextract								
235	112	75	28	20	47.5	31.9	11.9	8.6
Menschenhuidextract								
288	151	77	29	31	52.4	26.8	10	10.8

Om de invloed na te gaan welke op deze cijfers wordt uitgeoefend door de personen die zelf of in de familie allergische verschijnselen vertoonen werden de reacties van deze menschen afzonderlijk opgeteld; hierbij werden zij die alleen eczeem als aanduiding van allergie hadden niet in rekening gebracht omdat de eczeem diagnose niet kon worden gecontroleerd en bovendien de allergische aard van alle eczemen niet vast staat.

De bovenvermelde waarnemingen moeten door deze correctie met 49 worden verminderd. Het eindresultaat is als volgt:

tot. onderzocht	Pneumococceen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
232	66	89	46	31	28,4	38,3	20	13,3
Huisstofextract								
186	91	58	25	12	49	31,1	13,4	6,5
Menschenhuidextract								
239	127	68	23	21	53,1	28,6	9,6	8,7

Met dit resultaat voor oogen dat zoozeer afwijkt van hetgeen tot nu toe met extracten uit de kliniek werd gevonden is het zaak

te overwegen hoe deze reacties aan andere onderzoekers zijn ontgaan.

Op bladz. 11 werd wel is waar opgemerkt dat het toelaten van één positieve reactie op 10 personen geen inzicht kan geven in hetgeen bij een onderzoek van velen kan worden verwacht, maar in de loop der jaren zijn in de kliniek verschillende onderzoekingen verricht waarbij in meerdere gevallen bij een belangrijk grooter aantal „normale” personen controle reacties werden verricht. Daarbij was het doel het bestudeeren van de verschijnselen bij allergische personen. Van de huidreacties die deze menschen vertoonden moest vast staan dat zij van allergischen aard waren. Daar de allergische en de niet specifieke huidreacties geen uiterlijk waarneembare verschillen vertoonen werd de allergische aard der reacties per exclusionem aangetoond, d.w.z. niet allergische personen mochten niet reageeren en indien een extract bij deze menschen te veel reacties opwekte werden zij verbeterd door ultrafiltratie of dialyse ¹⁾ of wel als onbruikbaar beschouwd. ²⁾ Dit standpunt kon worden gehandhaafd omdat het verschil in sensibilisatiegraad tusschen allergische en niet-allergische personen zoo groot is dat het inderdaad gelukt extracten te bereiden welke bij de eerste groep in een hoog percentage, in de tweede geen of vrijwel geen reacties opwekken. En omdat de belangstelling uitging naar de reacties bij de allergische personen werd geen aandacht geschonken aan de mogelijkheid dat door de extract controle zwakke reacties bij niet-allergische personen voor de waarneming verloren gingen.

Van beteekenis is naar mijn meening ook dat het andere doel een andere instelling bij de beoordeeling der reacties met zich heeft gebracht. Zeker, ook de andere onderzoekers, die in de Leidsche kliniek werkten, kozen de reactie met 0.5 % carbol in zoutoplossing als punt van vergelijking, maar hun belangstelling ging uit naar de groote reacties der allergische personen, mijn aandacht was gevestigd op de kleine reacties bij niet-allergische menschen; hebben zij dezelfde waarde gehecht aan een kleine roze kring om de extract-injectie die bij de controle ontbrak, aan het verschil in „quaddel” dat ontstaat doordat de ingespoten

1) Tissot van Patot. Dissertatie Leiden, 1929, p. 169.

2) Varekamp. Dissertatie Leiden, 1925, p. 20, 23 en 27.

contrôle-vloeistof gedeeltelijk is geresorbeerd op het oogenblik van aflezen terwijl bij de extractreactie de oorspronkelijke grootte bewaard bleef? Ik acht het waarschijnlijk dat ook dit verschil van psychische instelling een belangrijke factor vormt voor de verklaring van het uiteenlopende resultaat.

Ten einde het verschil in huidsensibilisatie van allergische en niet-allergische personen te toonen volgt hier een tabel waarin achtereenvolgens vermeld staan de huidreacties met huisstof bij de „normale” groep, bij de mensen die zelf of in de familie anamnese allergische verschijnselen vertoonden en bij de patiënten der Leidsche kliniek voor allergische ziekten. In de kliniek worden de zeer kleine reacties niet geregistreerd omdat deze geen beteekenis hebben als aanwijzing van de overgevoeligheid van andere weefsels of organen.

Huisstofreacties in percenten

	aant. pers.	±	±	+	++	+++	++++
'normale' groep	186	31,1	13,4	6,5			
allergie in anamnese	49	34	6	16			
allergische patienten	675		9	40	17	9	0,6

De beschouwing der cijfers in de niet-allergische groep leert dat ongeveer 50 % der personen positieve reacties vertoont met huisstof en met menschenhuidextract en ruim 70 % met pneumococcen. Hieruit blijkt wel dat de allergisch veranderde huidreactiviteit als een normale reactie van het organisme op het natuurlijke contact met deze allergenen moet worden beschouwd en dat het onderscheid tusschen allergische en niet-allergische personen slechts gradueel is voor zoover het betreft de sensibilisatie van de huid ten opzichte van stoffen waaraan beide groepen in gelijke mate zijn blootgesteld.

Dat deze conclusie moet worden beperkt tot de sensibilisatie van de huid stelt het onvolledige van dit onderzoek in een duidelijk licht. Het moge niet waarschijnlijk zijn dat de sensibilisatie van de niet-allergische personen tot de huid is beperkt, zonder een positief resultaat van een daarop gericht onderzoek kan geen uitspraak omtrent de toestand van andere weefsels worden gedaan. De omstandigheden waaronder dit onderzoek werd verricht maakten het onmogelijk ook in deze richting gegevens te verzamelen.

Onderzoek van krankzinnige patiënten.

Het onderzoek, dat oorspronkelijk was begonnen om de reacties bij niet-allergische personen na te gaan, gaf het volgende resultaat:

tot. onderzocht	Pneumococcen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
360	172	81	57	50	47,7	22,5	15,8	14
Huisstofextract								
251	182	21	21	27	72,5	8,35	8,35	10,8
Menschenhuidextract								
379	311	23	21	24	82	6	5,5	6,5

Uit deze patiënten kon slechts één groep worden afgezonderd met een voldoende aantal personen om een aparte samenstelling te rechtvaardigen.

Dementia praecox patiënten.

Pneumococcen reacties: aantal 138, — 47.1 %, ± 25.3 %, ± 16 %, + 11.6 %, een resultaat dat practisch geheel overeenkomt met dat der geheele groep.

Onderzoek van epilepsie patiënten:

tot. onderzocht	Phemococcen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
308	120	61	77	50	39	19,8	25	16,2
Huisstofextract								
308	216	33	27	32	70	10,7	8,9	10,4
Menschenhuidextract								
308	238	17	19	34	77,3	5,5	6,2	11

Bij vergelijking met de uitkomst van het onderzoek in de vrouwenkliniek blijkt het aantal negatieve reacties bij de krankzinnigen en de epilepsie patiënten belangrijk te zijn toegenomen. Evenals bij de uitkomst van het onderzoek der zwangere vrouwen moet ook hier de vraag worden beantwoord of deze toename

van het percent negatieve reacties aan het toeval kan worden geweten.

De kleinste afwijking van het resultaat der „normale” groep vertoont het percent negatieve reacties met pneumococcen bij de epilepsie patiënten. Dit bedraagt 39 tegen 28,4. Bij 308 personen is het aantal verwachte negatieve pneumococcen reacties $308 \times 0,284 = 87$. Gevonden werd 120; het verschil is 33.

In de formule $\delta = \sqrt{pqn}$, is $p = 0,284$, $q = 0,716$, $n = 308$

$$\delta = \sqrt{0,284 \times 0,716 \times 308} = 7,914$$

$$33 : 7,914 = 4,1$$

De toename van het aantal negatieve reacties met het allergeen dat de kleinste afwijking van de „normale” groep vertoont, is reeds grooter dan de afwijking welke als gevolg van het toeval mag worden verwacht.

Verder moest nog de mogelijkheid worden in aanmerking genomen, dat deze meerdere negatieve reacties veroorzaakt waren door een verminderde huidgevoeligheid bij deze patiënten. Deze mogelijkheid werd getoetst door middel van het op bladz. 31 beschreven onderzoek naar de huidgevoeligheid bij 50 dementia praecox patiënten.

Op het tijdstip dat de noodzaak van het vergelijkend onderzoek der huidgevoeligheid in de verschillende groepen onderzochte personen duidelijk werd, was het mij niet meer mogelijk de beschikking te krijgen over een voldoende aantal niet-zieke mensen om hierop een norm te kunnen vaststellen. De huidgevoeligheid der patiënten te Hellendoorn werd daarop gemeten als vergelijkingsobject omdat de uitkomst der huidreacties in deze groep veel overeenkomst toonde met de „normale” groep, terwijl mij ook geen feiten bekend zijn welke aanleiding kunnen geven tot de veronderstelling, dat de huidgevoeligheid bij tuberculose patiënten zou zijn verminderd. Uit het reeds vermelde resultaat blijkt, dat de huidgevoeligheid bij deze psychiatrische patiënten gelijk is aan die der tuberculose patiënten.

Bij de beoordeeling van de uitslag van het onderzoek der krankzinnige en der epilepsie patiënten is het zaak te wijzen op de beteekenis van het gebruik van het menschenhuidextract voor dit onderzoek. Beide groepen patiënten worden n.l. in gestichten

verpleegd en het is a priori niet uit te maken welke invloed deze omstandigheid op de expositie, zoowel aan het huisstof als aan de pneumococcen, heeft. Voor het huisstof zou het meerdere verblijf binnenshuis een vermeerderde expositie, de centrale verwarming, door vermindering van het allergeen gehalte van het stof, een verminderde expositie kunnen beteekenen. Voor de pneumococcen zou de beschutte levenswijze een verminderde, de dientengevolge misschien verhoogde gevoeligheid, een vermeerderde expositie met zich kunnen brengen. Deze overwegingen gelden echter in 't geheel niet voor het menschenhuidextract, te minder nu uit het onderzoek van Storm van Leeuwen en van Niekerk is gebleken, dat het werkzame agens niet door stoffen van buiten af wordt geleverd maar in de epitheelcellen zelf aanwezig is. Om deze reden kan de toename van het aantal negatieve reacties, hetwelk bij onderzoek met huisstof en pneumococcen geen duiding zou hebben toegelaten, door de overeenkomende uitslag van de menschenhuidreacties aan een vermindering der neiging tot sensibilisatie worden toegeschreven.

Een vermindering der neiging tot sensibilisatie is een mogelijkheid welke, voor zoover mij bekend, nog niet onder de oogen is gezien. Het is tot nu toe de heerschende opvatting geweest, dat onder de omstandigheden van het dagelijksche leven sensibilisatie slechts optrad bij een daartoe bijzonder gedisponeerde groep menschen. Dit onderzoek heeft uitgewezen dat sensibilisatie als een normale reactie op de ons omringende stoffen moet worden gezien, en dat de groep met de bijzondere dispositie slechts gradueel van de andere menschen onderscheiden is. Maar bovendien blijkt nu, dat er een groep menschen is bij wie de neiging om op deze wijze te reageeren verminderd is en het ligt voor de hand verband te zoeken tusschen deze bijzonderheid en het feit, dat de menschen die haar vertoonen, ziek zijn. Er zijn echter twee omstandigheden die tot voorzichtigheid manen.

De eerste is dat bij de sterke daling van het totaal der positieve reacties de + reacties een lichte stijging vertoonen; dit is niet in overeenstemming met de verwachting en maakt het aannemen van een werkelijke afname der neiging tot sensibilisatie

1) W. Storm van Leeuwen en J. van Niekerk l.c.

eenigszins onzeker, niettegenstaande het resultaat van het onderzoek volgens de statistische methode van het totaal der positieve reacties. Het is echter ook niet juist deze onregelmatigheid in de cijfers een overwegende beteekenis toe te kennen omdat, bij de vrijwel geheel ontbrekende ervaring op dit gebied, andere factoren, onafhankelijk van de neiging tot sensibilisatie, het resultaat op onbekende wijze kunnen beïnvloeden. Zoo is b.v. de leeftijdsbezetting van de gestichtsbevolking een geheel andere dan van de patiënten die in de vrouwenkliniek werden onderzocht.

De tweede omstandigheid is dat de patiënten die deze bijzonderheid vertoonen geen klinische eenheid vormen en het lijkt al zeer onwaarschijnlijk dat eenzelfde factor invloed zou uitoefenen bij het ontstaan van zulke uiteenlopende ziekten als die waaraan een gezamenlijke gestichtsbevolking lijdt. Maar ook ten opzichte van dit bezwaar meen ik, dat het niet juist zou zijn het al te zwaar te laten wegen; is niet de allergische reactie zelf een voorbeeld van een factor die een band legt tusschen zeer uiteenlopende ziekten. Ook is het zeer wel mogelijk dat voortgezet onderzoek zal leeren, dat niet alle ziekten welke onder de patiënten van een krankzinnigengesticht worden gevonden tot de groep met verminderde neiging tot sensibilisatie behooren.

Mijn conclusie is dat een nader onderzoek naar het voorkomen van verminderde neiging tot sensibilisatie wenschelijk is wegens het nieuwe gezichtspunt dat geopend wordt met deze factor als mogelijke invloed bij het ontstaan van ziekten, maar dat het niet aangewezen is daarop dieper in te gaan zoolang geen bevestiging is verkregen.

Onder dit hoofd valt nog te vermelden een onderzoek bij lijders aan Dementia paralytica. Het succes der malaria therapie, welke als een zeer krachtige niet-specifieke desensibilisatie kan worden beschouwd, deed mij besluiten deze patiënten in het onderzoek te betrekken.

Dr. Fortner, Robert Koch instituut, verschaftte mij een suspensie van spirochaeten, stam Reiter. Prof. Carp was zoo welwillend mij in de gelegenheid te stellen patiënten zijner polikliniek te onderzoeken, terwijl ook op andere plaatsen eenige patiënten konden worden onderzocht. Bovendien waren onder de patiënten

van het krankzinnigengesticht 19 paralytici. Door een vooronderzoek bij 14 allergische patiënten bleek mij, dat deze niet reageerden met de spirochaeten suspensie; de twee $\pm$ reacties die zich voordeden zijn zeer waarschijnlijk afhankelijk van de overgevoeligheid voor konijn bij deze patiënten, omdat de spirochaeten op konijnenbloedagar waren gekweekt.

Het resultaat was:

Spirochaetensuspensie					Menschenhuidextract						
tot.	onderz.	—	±	±	+	tot.	onderz.	—	±	±	+
21	14	4	3	0		40	27	6	3	4	

De uitkomst wijst in 't geheel niet op een verhoogde neiging tot sensibilisatie bij deze patiënten, eerder het tegendeel. Het aantal onderzochte patiënten is wel is waar slechts klein maar het zou veel tijd en moeite gekost hebben een eenigermate belangrijk groot aantal te bereiken.

Voor het vast stellen van een bijzonder gedrag ten opzichte van spirochaeten, hetzij in den zin van vermeerderde, als wel in den zin van verminderde neiging tot sensibilisatie zou bovendien een vergelijkend onderzoek bij syphilitische patiënten zonder paralyse noodig zijn geweest en ook dit stuitte op praktische bezwaren.

Onderzoek van tuberculose patiënten.

Twee overwegingen hebben tot dit onderzoek geleid.

Door Storm van Leeuwen werden bij een groot aantal asthmatici sterke tuberculine reacties gevonden, hetgeen zou kunnen wijzen op een verband tusschen de twee ziekten. Van Fransche zijde ¹⁾ wordt onder de vele oorzaken van vergiftiging welke over het arthritisme tot asthma voeren ook de tuberculose genoemd en onlangs heeft Dersjeant de filtreerbare vorm der tuberkelbacil als directe oorzaak van asthma aangenomen.

De tweede overweging was van geheel andere aard. De verminderde neiging tot sensibilisatie der krankzinnige patiënten bracht de mogelijkheid van een verband tusschen deze toestand en het ziek-zijn naar voren. Uit de verslagen der gestichten bleek mij dat bij deze patiënten een sterk verhoogde sterfte aan tuberculose heerscht en ondanks de andere factoren welke daarvoor

1) R. Moncorgé. L'asthme. Paris 1928.

verantwoordelijk gesteld kunnen worden, leek het van belang na te gaan of ook tuberculose patiënten deze verminderde neiging tot sensibilisatie vertoonden.

De mogelijkheid van dit onderzoek werd mij gegeven door de welwillendheid van de Heeren Bronkhorst en de Bloeme, die toestemming gaven bij de patiënten in de door hen geleide sanatoria de huidreacties te verrichten. Het resultaat was als volgt:

tot. onderz.	Pneumococcen				in percenten			
	—	±	±	+	—	±	±	+
273	88	111	54	20	32,3	40,6	19,8	7,3
	Huisstof							
296	170	68	28	30	57,4	23	9,4	10,2
	Menschenhuidextract							
300	160	82	26	32	53,3	27,3	8,7	10,7

De pneumococcen en de menschenhuidreacties vertoonen vrijwel dezelfde cijfers als de „normale” groep. De huisstofreacties toonen een lichte stijging van het aantal negatieve reacties; dit is de eenige groep waarin meer positieve menschenhuidreacties zijn dan huisstofreacties. Het ligt voor de hand te denken aan verminderde expositie, maar het verblijf in het sanatorium is in 't algemeen te kort om daarvan eenige invloed in die richting te kunnen verwachten.

Als geheel genomen valt het resultaat binnen de grenzen van hetgeen als norm werd aangenomen, zoodat geen verband kon worden aangetoond tusschen neiging tot sensibilisatie en vatbaarheid voor de ziekte.

Indeeling van de patiënten naar de prognose gaf geheel dezelfde cijfers in de verschillende groepen, waardoor ook een verband met het beloop der ziekte onwaarschijnlijk wordt.

Uit een ander oogpunt schijnt mij het resultaat der pneumococcen reacties van belang. Op bladzijde 22 werd uiteengezet dat in twee groepen personen met gelijke neiging tot sensibilisatie een vermeerderd contact van één groep met een allergeen zich zal openbaren in een toename van het aantal huidreacties met dit allergeen.

De overeenkomende uitkomst van de reacties met het menschenhuidextract bij de „normale” groep en bij de tuberculose patiënten toont de gelijke neiging tot sensibilisatie in deze groepen aan. Een vermeerderd contact met pneumococcen bij de tuberculose patiënten zou daarom tot uiting moeten komen in een hooger percent positieve reacties, hetgeen niet het geval is. Ondanks de zieke luchtwegen hebben deze patiënten geen vermeerderd contact met een soort bacteriën, behoorend tot de groep der commensalen met neiging tot parasitisme. Indien dit resultaat van toepassing is op de andere soorten micro-organismen in deze groep wijst het er op dat secundaire infectie geen belangrijke rol speelt in het beloop der tuberculose.

Slot.

In het voorafgaande werd beschreven een onderzoek naar de sensibilisatie van de huid bij niet allergische personen en in zoverre daarbij de invloed ter sprake kwam welke al of niet gesensibiliseerd zijn op het ontstaan en beloop van ziekten zou kunnen uitoefenen, werd daarbij verondersteld dat deze huidsensibilisatie gepaard gaat met eenzelfde verandering in de reactiviteit van andere weefsels of organen. Het min of meer waarschijnlijke van deze onderstelling kan — bij ontbrekende data betreffende niet-allergische personen — slechts beoordeeld worden naar hetgeen daaromtrent bij allergische patiënten is bekend..

Allereerst kan dan worden vermeld, dat bij asthma of rhinitis door producten der dierlijke huid, stuifmeel en klimaatallergenen steeds of bijna steeds een duidelijke, meestal sterke, huidreactie door het oorzakelijke allergeen wordt opgewekt. 1) Duke 2) vat de allergische ziekteverschijnselen, welke ontstaan op de plaats van contact met het allergeen, samen onder de naam contact reacties en vermeldt eveneens dat de huidreacties meestal positief zijn. In deze gevallen, waarbij de verhoudingen eenvoudig zijn en daarom gemakkelijk te beoordeelen, blijkt dus wel de sterke band tusschen sensibilisatie van huid en andere weefsels of organen. Van belang is het naar mijn meening dat het sen-

1) Storm van Leeuwen. Allergische krankheiten Berlin 1928.

2) Duke. Allergy Asthma, Hayfever and allied manifestations of reactions. London 1925.

sibileerende contact naar alle waarschijnlijkheid niet door middel van de huid plaats heeft gevonden maar bij de allergenen welke in de lucht zweven door middel van het slijmvlies van neus- en luchtwegen, bij de allergenen der voedingsmiddelen doormiddel van het maagdarm slijmvlies. Dit wijst er n.l. op dat de huid als regel niet het primair gesensibiliseerde systeem is.

Daarentegen zijn de huidreacties dikwijls negatief bij allergie door voedingsmiddelen in die gevallen waar de verschijnselen pas eenige uren na het gebruik optreden ¹⁾, terwijl Duke ²⁾ het veelvuldig ontbreken der huidreacties aangeeft daar waar de ziekteverschijnselen tot stand komen in een orgaan verwijderd van de plaats van resorptie van het allergeen.

In beide gevallen ligt het voor de hand te veronderstellen dat de ziekteverschijnselen veroorzaakt worden, niet door het allergeen zelf, maar door een splitsingsproduct en is het ontbreken der huidreactie geen aanwijzing van het niet-samengaan van sensibilisatie van huid en andere weefsels.

Gaat men uit van een huidreactie en vraagt men naar de veelvuldigheid waarmee deze zoo aangetoonde huidsensibilisatie gepaard gaat met sensibilisatie van andere weefsels dan is het het antwoord niet zoo eenvoudig te geven. In hoofdzaak zijn het twee omstandigheden waarmee moet worden rekening gehouden voordat in een bepaald geval tot een ontbrekend paralellisme mag besloten worden.

Ten eerste kan uit het ontbreken van klinische verschijnselen door contact met het allergeen, dat de huidreactie geeft, niet afgeleid worden dat andere weefsels niet gesensibiliseerd zijn.

Het optreden van ziekteverschijnselen is afhankelijk van de sensibilisatiegraad van het reageerende systeem en er bestaat geen vaste verhouding tusschen sensibilisatiegraad van huid en andere weefsels. De bovengenoemde contactgevallen kunnen hierbij als toelichting worden gebruikt. De sensibilisatie bepaalt zich in deze gevallen niet tot het reageerende systeem en de huid, ook de conjunctiva doet mee en ook hier bestaat geen vaste verhouding tusschen de sterkte der huid- en conjunctivaal reac-

1) Storm van Leeuwen. Allergische krankheiten. Berlin 1928.

2) Duke. Allergy Asthma, Hayfever and allied manifestations of reactions. London 1925.

tie, terwijl de veranderde reactiviteit van het conjunctivaal slijmvlies niet blijkt uit ziekteverschijnselen door natuurlijk contact met het allergeen, maar slechts uit een speciaal daarop gericht onderzoek. Bovendien bleek mij bij een onderzoek van enkele patiënten dat het neusslijmvlies eveneens reageerde op applicatie van het allergeen en daaronder waren twee patiënten die geen verschijnselen van rhinitis vertoonden noch gedurende noch buiten de aanval.

Ten tweede. De specificiteit der sensibilisatie is gebonden aan de chemische structuur der sensibiliseerende substantie, en wel zoo dat somtijds overgevoeligheid bestaat tegenover het geheele molecuul — bijv. ten opzichte van chinine, niet van euchinine of andere chinaalkaloiden — in andere gevallen meer ten opzichte van een chemisch radicaal — bijv. bij jodoform overgevoeligheid bestaat dikwijls overgevoeligheid tegenover alkylgroepen. ¹⁾

Hierdoor is het mogelijk dat een patiënt, gesensibiliseerd tegen stof A, een positieve huidreactie vertoont met stof B, van geheel andere herkomst, op grond van een overeenkomstige chemische structuur, welke, door het onbekend zijn der werkzame stoffen, in vele gevallen zelfs niet zal worden vermoed. In dit verband moge worden verwezen naar de positieve huidreacties met gummi arabicum bij patiënten gesensibiliseerd tegen pneumococcen. ²⁾

Zoo ziet men dikwijls dat een patiënt met klinische verschijnselen door contact met een kat, niet alleen een huidreactie heeft met een extract uit de huidproducten van katten maar ook van paarden, terwijl het contact met paarden geen ziekteverschijnselen ten gevolge heeft. De gemeenschappelijke huidreactie wordt op de meest eenvoudige en tevens meest waarschijnlijke wijze verklaard door een chemisch verwante stof in de beide extracten aan te nemen, terwijl quantitative verschillen in het gehalte aan deze stof in de huidproducten der twee diersoorten oorzaak zijn van hun verschillende beteekenis voor het optreden der klinische verschijnselen.

Ook in deze gevallen berust derhalve het ontbreken der ziekteverschijnselen na contact met een allergeen, dat wel een posi-

1) Doerr. Allergische phänomene. Handb. d. Norm. u. Path. Physiologie Berlin 1929.

2) Brutel de la Rivière. Ned. Tijds. v. Geneesk. 1931, p. 5885.

tieve huidreactie opwekt, niet per se op een ontbreken van sensibilisatie der andere weefsels.

Het bovenstaande kan op deze wijze worden samengevat dat sensibilisatie van huid en andere weefsels in die gevallen waar dit het gemakkelijkst is na te gaan in sterke mate parallel loopen, en dat in de gevallen van schijnbaar ontbrekend paralellisme dit op redelijke wijze aan andere oorzaken kan worden toegeschreven.

Beziet men dit samengaan als groepsverschijnsel, met voorbijzien van bijzondere individuele reactiewijzen, dan is het besluit gerechtvaardigd dat de huidsensibilisatie bij allergische personen is te beschouwen als een deel van een sensibilisatie, welke zich over meerdere weefsels uitstrekt en is de huidreactie zoodoende de uitdrukking van een meer algemeen veranderde reactiviteit.

In de door mij onderzochte „normale” groep bevinden zich een aantal personen die zelf of in de familie-anamnese allergische verschijnselen vertoonen. Indien ik daarvan uitschakel de personen met asthma en hooikoorts dan zijn de overblijvenden geen allergische patiënten; zij hebben nog al eens niesbuien, in de zomer last van galbulten, als kind dikwijls galbulten en dergelijke, of wel zij hebben alleen in hun familie personen met allergische verschijnselen. Bij deze menschen mag een verhoogde neiging tot sensibilisatie van het organisme worden aangenomen. Wordt hun huid nu onderzocht met allergenen die, voor zoover zij zelf allergische verschijnselen vertoonen, geen oorzakelijk verband hebben met deze verschijnselen, dan blijkt toch de huid ten opzichte van deze stoffen sterker te reageeren dan bij de „normale” groep.

Hieronder volgen de reacties van beide groepen. Door het uitschakelen der asthma en hooikoorts patiënten blijven in de tweede groep 42 personen over.

	Reacties in percenten							
	normale groep				groep met aanduiding van allergie			
	—	±	±	+	—	±	±	+
Pneumococcen	28,4	38,3	20	13,3	19	43	26	12
Huissstof	49	31,1	13,4	6,5	45	33	7,5	14,5
Menschenhuidextract	53,1	28,6	9,6	8,7	40	24	17	19

De toename van het percent positieve reacties is niet gelijk groot ten opzichte van de drie allergenen, ook is deze toename niet op gelijkmatige wijze over de reactiesterkten verdeeld. Deze onregelmatigheid is geheel in overeenstemming met hetgeen verwacht mocht worden in verband met het kleine aantal personen in de tweede groep. Maar de toename in de huidsensibilisatie is ten opzichte van alle drie allergenen aanwezig en krijgt daardoor een veel grooter bewijzende kracht dan bij een onderzoek met slechts één allergeen het geval zou zijn geweest.

Zoo zien we dus ook bij deze groep, die de overgang vormt van de „normale” naar de allergische groep, dat de vermeerderde neiging tot sensibilisatie van het organisme uitdrukking vindt in een toename van de sensibilisatie der huid.

Nu is de expositie aan de gebruikte allergenen, d.i. het aetiologische moment der sensibilisatie, in de groepen der „normalen” en der allergici gelijk en de resulterende huidsensibilisatie toont in beide groepen het verschijnsel dat een positieve reactie met één allergeen meer kans met zich brengt op een positieve reactie met een ander allergeen.

Dit alles maakt het, naar mijn meening, zoo waarschijnlijk dat ook in de „normale” groep de huidsensibilisatie een meer algemeene sensibilisatie van het organisme aantoont, dat ik meen dit te mogen aannemen zoolang het tegendeel niet is gebleken.

Samenvatting van het resultaat van het onderzoek:

1. Allergische sensibilisatie is een normale reactie van het menschelijke organisme op de ons omringende allergenen; er is een geleidelijke overgang van normaal persoon tot allergisch patiënt.

2. Een methode wordt beschreven om uit te maken of een bepaalde ziekte tot de allergische gerekend moet worden.

3. Aangetoond wordt dat tuberculose, epilepsie en dementia paralytica niet tot deze ziekten behooren.

4. Aangegeven wordt op welke wijze ook andere ziekten — bijv. rheuma — volgens deze methode in studie kunnen worden genomen.

STELLINGEN

1. De huidreactie — type urticaria — welke door intracutane injectie van een bacteriesuspensie wordt opgewekt is een reactie op het specifieke polysaccharide.

De hierdoor aangetoonde sensibilisatie komt geheel overeen met de sensibilisatie ten opzichte van andere allergenen, zooals schimmels, huisstof, enz.

Ned. Tijds. v. Geneeskunde 1931 p. 5885.

2. Hydrolyse van het specifieke polysaccharide is een factor bij het onwerkzaam worden van een bacterieel vaccin.

Ned. Tijds. v. Geneeskunde 1931. p. 5885.

3. Professor van Loghem besluit uit de vergelijking van het aantal zieken in groote en kleine gezinnen, dat verkoudheid niet besmettelijk is. Dit besluit wordt door hem niet voldoende gemotiveerd.

Ned. Tijds. v. Geneeskunde 1928, p. 788.

4. De vaccinatie met T.A.U. geeft geen vermindering der infectie kans. Deze vaccinatie is van beteekenis als persoonlijke beschutting, niet als bestrijding der epidemie.

Ned. Tijds. v. Geneeskunde 1931. p. 530.

5. Bij de bestrijding van het bakkerseczeem is het stofvrij maken der werkplaats van grooter beteekenis dan maatregelen tot bevordering van de reinheid der handen van de arbeiders.

Geneeskundige Gids 1930. p. 165.

6. Het medisch-hygiënisch schooltoezicht dient er naar te streven, dit toezicht in de toekomst overbodig te maken.

